

**T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TEOFİLİN VE METİLPREDNİSOLON’UN DİYAFRAGMA KASININ
BİYOMEKANİĞİ VE HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nureddin YÜZKAT

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. İsmail KATI

VAN – 2012

**T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TEOFİLİN VE METİLPREDNİSOLON’UN DİYAFRAGMA KASININ
BİYOMEKANİĞİ VE HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Nureddin YÜZKAT
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. İsmail KATI**

Bu proje Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı’na
2011-TF-U025 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

VAN – 2012

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. İsmail KATI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen değerli hocalarım Yard. Doç. Dr. Uğur GÖKTAŞ'a, Yard. Doç. Dr. Yasemin IŞIK'a ve Yard. Doç. Dr. Muhammed Bilal ÇEĞİN'e,

Tezime verdikleri maddi destekten dolayı Y.Y.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na,

Çalışmamı yapmamda, biyomekanik parametrelerin kayıtlanması ve yorumlanmasında büyük katkıları olan, Biyofizik A.D. Bşk. Yrd. Doç. Dr. Servet KAVAK'a, histopatolojik verilerin incelenmesi ve yorumlanmasında katkıları için Doç. Dr. Nurettin CENGİZ'e, deney süresince yardımlarından dolayı Araş. Gör. Havva BEKTAŞ'a, Araş. Gör. Peray AYHAN'a, gösterdiği yakın ilgiden dolayı Deney Hayvanları Birimi sorumlusu Vet. Hekim Yıldırım Baştürk'e,

Asistanlık sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen anestezi asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane ve yoğun bakımda çalışan hemşire, sağlık memuru, cerrahi teknisyeni ve personeline,

Eğitimim içinde bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla bana katkıları olan tüm cerrahi klinik hocaları ve asistanlarına,

Manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim saygıdeğer babama, rahmetli anneme, kıymetli kayınpederime ve kayınvalideme,

Yetişmemde ve eğitimimde büyük emekleri olan ağabeyim Mustafa YÜZKAT'a ve kıymetli kardeşlerime,

Hayatıma girdikleri andan itibaren, yaşamıma güzellik katan sevgili eşime ve dünya güzeli çocuklarıma...

Teşekkür ederim...

Dr. Nureddin YÜZKAT

VAN - 2012

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	6
2. SUMMARY	8
3. TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ	9
4. ŞEKİLLER DİZİNİ	10
5. SİMGELER VE KISALTMALAR	11
6. GİRİŞ VE AMAÇ	13
7. GENEL BİLGİLER	15
7.1. SOLUNUM SİSTEMİ VE DİYAFRAGMANIN ROLÜ	15
7.1.1. Solunum Kasları	16
7.2. KAS KASILMA MEKANİĞİ	16
7.3. SOLUNUM MEKANİĞİ	17
7.3.1. İnspirasyon	18
7.3.2. Ekspirasyon	19
7.4. BAŞLICA İNSPİRASYON KASI DİYAFRAGMA	20
7.4.1. Diyafragmanın Kas Yapısı ve İnnervasyonu	22
7.4.2. Farklı Bir Çizgili Kas: Diyafragma ve Kontraktilitesi	23
7.4.3. Diyafragmada Yorgunluk ve Kasılmayı Etkileyen Faktörler	23
7.4.4. Diyafragma Kontraktilitesine Terapötik Yaklaşım	25
7.4.5. Diyafragma Kasının Histolojik Karakteristiği	26
7.5. METİLSANTİNLER; TEOFİLİN	27
7.5.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	27
7.5.2. Teofilin ve Farmakokinetik	28
7.5.3. Teofilin'in Farmakolojik Etkileri	29
7.5.4. Metabolizma ve Atılım	30
7.5.5. Teofilin Toksisitesi ve Yan etkileri	31
7.5.6. Metilksantinlerin Etki Mekanizması	32
7.5.7. Metilksantinlerin Diyafragmaya Etkileri	33
7.6. KORTİKOSTEROİDLER	34
7.6.1. Glikokortikoidlerin Yapısı ve Metilprednizolon	34
7.6.2. Kortikosteroidlerin Sentezi	35

7.6.3. Adrenal Steroidlerin Taşınması	38
7.6.4. Farmakokinetik ve Etki Mekanizması	39
7.6.5. Metilprednizolon: Metabolizma ve Atılım	40
7.6.6. Fizyolojik Etkileri	41
7.6.7. Kortikosteroidlerin Farmakolojik Etkileri	42
7.6.8. Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları	46
7.6.9. Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri	47
8. GEREÇ VE YÖNTEM	49
9. BULGULAR	54
9.1. Biyomekanik Bulgular	54
9.2. Histolojik Bulgular	59
10. TARTIŞMA	61
11. SONUÇ	67
12. KAYNAKLAR	68
13. ÖZGEÇMİŞ	77

1. ÖZET

Günümüzde yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması, solunum destek cihazlarını ve solunum sistemini etkileyen ilaçları sık kullanılır kılmaktadır. Zamanla solunum kaslarının gücünde azalmaya neden olan bu ilaç ve cihazların kullanılması ise, solunum sistemini destekleyecek ilaçlara gereksinimi arttırmaktadır.

Çalışmamızda, kliniklerde sık kullanılan, solunum sistemi üzerine etkileri farklı olan iki ilacın, diyafragma kasının biyomekaniği ve histopatolojisi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla teofilin ve metilprednizolon ile solunum işinin temel kası olan diyafragma çalışmamız için seçildi. Çalışmamız, beş grup üzerinden planlandı. Ağırlıkları 280-310 g arasında değişen, Wistar-Albino ırkı, 33 dişi sıçan kullanıldı. Teofilin grubuna, 1mg/kg intraperitoneal teofilin, Metilprednizolon grubuna, 2mg/kg, intraperitoneal metilprednizolon, Teofilin + metilprednizolon grubuna, 1mg/kg intraperitoneal teofilin ile 2mg/kg intraperitoneal metilprednizolon, İzotonik kontrol grubuna, 1ml izotonik, intraperitoneal yapılarak, 7 güne tamamlandı. 5. Grup, sham grubu olarak oluşturuldu. Bu gruba herhangi bir ilaç verilmedi. 8. Gün sıçanlar ketamin anestezi altında, dekapite edilerek, diyafragma örnekleri alındı. Biyomekanik parametreler için, sol hemidiyafragmadan ventral-kostal bölgeden kas şeridi çıkarılarak organ banyosuna asıldı. Histopatolojik değerlendirme için, sağ hemidiyafragma diseke edilerek %10 nötral tamponlanmış formol ile tespit edildikten sonra, rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü.

Teofilinle kombine edilen metilprednizolon kontrol, teofilin ve metilprednizolon gruplarına göre kasılma gücünü arttırdığı, kasılma süresini uzattığı, teofilin ve metilprednizolon gruplarının, kontrol grubuna göre kasılma kuvvetini arttırdığı, kasılma ve yarı gevşeme süresini uzattığı, teofilin grubunun metilprednizolon grubuna göre kasılma kuvvetini ve kasılma süresini uzattığı saptandı. Histopatolojik olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, teofilinle kombine edilen metilprednizolonun diyafragma kasının kasılma kuvveti, kasılma süresi ve yarı gevşeme süresi üzerine aditif etki oluşturduğu kanaatine varıldı.

2. SUMMARY

Nowadays, widespread use of intensive care units has caused to commonly used respiratory support devices and a variety of medications affecting the respiratory system. The use of drugs and devices resulting in reduction in strenght of respiratory muscles has increased over time the need for drugs to support the respiratory system.

In our study, we aimed to study the effects of two drugs affecting the respiratory system with different mechanisms, used frequently in hospital clinics, on biomechanic and histopathology of diafragm muscle.

In this purpose for our study, teophylline and methylprednisolone were selected together with the diafragm, the basic muscle for respiration activity. Five groups were planned and 33 female Wistar-Albino rats weighing between 280-310 gr were used in our study. 1 mg/kg. intraperitoneal teophylline was administered to the first group (teofilin group). 2 mg/kg. intraperitoneal methylprednisolone was given to the second group (Metilprednizolon group), teophylline + methylprednisolone to the third group, 1 mg/kg intraperitoneal teophylline and 2 mg/kg. intraperitoneal methylprednisolone was administered., 1 ml isotonic saline intraperitoneal was administered to the fourth group and completed to 7 days. Group 5 was formed as a sham group. No drug was given to this group. On the eighth day, the rats were anesthetized with kethamine and decapitated. Diafragm specimens were taken. Muscle strips ventral-costal region were removed from the left hemidiafragm for biomechanic parameters and were suspended in organ bath. For histopathologic evaluation, the right hemidiafragm was dissected and put in a bottle containing 10% neutral buffered formoline and then of detected by routine follow up procedures of tissue were performed.

Theophylline combined with methylprednisolone, control, theophylline and methylprednisolone groups to increase the force of contraction, lengthened the duration of contraction, theophylline and methylprednisolone group than the control group to increase the force of contraction, prolonged contraction and half-relaxation time, theophylline group, methylprednisolone group lengthened the duration of contraction force and contraction respectively. Histopathological examination did not differ between the groups.

As a result, theophylline combined with methylprednisolone on diaphragm muscle contraction force, contraction time and half-relaxation time was considered to be formed on the additive effect.

3. TABLO VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Diyafragmada yorgunluk ve kasılmayı etkileyen faktörler

Tablo 2: Teofilin ve kafeinin karşılaştırılması

Tablo 3: Adrenal korteks hormonlarının normal koşullardaki günlük plazma düzeyleri

Tablo 4: Kortikosteroidlerin relatif potansiyelleri

Tablo 5: Glikokortikoidlerin metabolik etkileri

Tablo 6: Glikokortikoidlerin anti-enflamatuvar etkileri

Tablo 7: Diyafragma kasına ait izometrik kasılma parametreleri

Tablo 8: Diyafragma kasına ait izometrik kasılma süreleri

Tablo 9: Histolojik verilerin değerlendirilmesi

Grafik 1: Kasılma kuvvetinin grafiksel değişimi

Grafik 2: Grupların kasılma ve gevşeme hızlarının grafiği

Grafik 3: Grupların kasılma ve yarı gevşeme sürelerinin grafiği

4. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Solunum sistemi organları ve diyafragma

Şekil 2: İnspirasyon sırasında göğüs kafesi ve diyafragma kasının hareketi

Şekil 3: Ekspirasyon sırasında göğüs kafesi ve diyafragma kasının hareketi

Şekil 4: Teofilin'in fosfodiesteraz enzimi üzerine etkisi

Şekil 5: Siklopentanoperhidrofenantren halkası

Şekil 6: Adrenal hormonlar

Şekil 7: Kortikosteroidlerin biyosentezi

Şekil 8: Glikokortikoid sentezinin düzenlenmesi

Şekil 9: Adrenal steroidlerin taşınması

Şekil 10: İzometrik kasılma parametreleri

Şekil 11: Biyomekanik parametreler ölçüm ve kayıt sistemi

Şekil 12: Deney süresince yapılan işlemlerin çizelgesi

Şekil 13: Normal diyafragma kasının histolojik görüntüsü

5. SİMGELER VE KISALTMALAR

1. **ACh:** Asetilkolin
2. **AChE:** Asetilkolin esteraz
3. **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
4. **ADH:** Antidiüretik hormon
5. **AMP:** Adenozin monofosfat
6. **AP 1:** Aktivatör Protein 1
7. **ATP:** Adrenotрифosfat
8. **ATPaz:** Adenozintrifosfataz
9. **Ca⁺²:** Kalsiyum
10. **cm:** Santimetre
11. **CO₂:** Korbondioksit
12. **CRH:** Kortikotropin relasing hormon
13. **CT:** Kasılma süresi
14. **DNA:** Deoksiribonükleik asit
15. **+dp/dt:** Kasılma hızı (Pozitif türev)
16. **-dp/dt:** Gevşeme hızı (Negatif türev)
17. **EDL:** Ekstensör dijitorum longus
18. **ER:** Endoplazmik retikulum
19. **GABA:** Gaba amino bütirik asit
20. **GIS:** Gastrointestinal sistem
21. **GR:** Glikokortikoid reseptör
22. **H-E:** Hematoksilen-Eozin
23. **H₂:** Hidrojen
24. **HHa:** Hipotalamo-hipofizer-adrenal
25. **İ.m:** İntra müsküler
26. **İ.p:** İntraperitoneal
27. **İ.v:** İntravenöz
28. **K⁺:** Potasyum
29. **KBG:** Kortikosteroid bağlayıcı globulin
30. **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
31. **Mg⁺²:** Magnezyum

- 32. mg:** miligram
- 33. mM:** Milimolar
- 34. MV:** Mekanik ventilatör
- 35. Na⁺:** Sodyum
- 36. NaCl:** Sodyumklorür
- 37. NMB:** Nöromusküler bloker
- 38. NO:** Nitröz oksit
- 39. POMC:** Proopiomelanokortin
- 40. PRL:** Prolaktin
- 41. Ps:** Sarsı kasılma kuvveti
- 42. PTH:** Parathormon
- 43. RNA:** Ribonükleik asit
- 44. RT:** Gevşeme süresi
- 45. SEM:** Standard Error of Mean
- 46. SIRS:** Septik inflamatuvar yanıt sendromu
- 47. TNF-alfa:** Tümör nekroz faktör alfa

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sistemi, fonksiyonlarındaki herhangi bir bozulmanın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği hayati bir sistemdir. Solunum sistemi hastalıklarına günlük hayatta sigara, mesleki ve çevresel etkenler, genetik yatkınlık gibi nedenlerle sık rastlanmaktadır.

Solunum fonksiyon bozuklukları, hafif düzeyli disfonksiyondan akut respiratuvar distrese kadar değişmektedir (1). Solunum fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan yer, santral sinir sisteminden, periferdeki solunum kaslarının kontraktilemanlarına kadar herhangi bir yer olabilir (2,3,4,5). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar solunum yetmezliğinin, solunum sisteminin motor kası olan diyafragma kasındaki patolojilere bağlı olabileceğine dikkat çekmiştir (6). Solunum kaslarının özellikle diyafragmanın yorgunluğu alveoler ventilasyonun bozulmasına ve solunum yetmezliğine sebep olur (5,7,8).

Diyafragma kası, solunum sisteminin en önemli kasıdır. Solunuma aktif katılmakta ve hastalıklarında da solunum fonksiyonları direk etkilenmektedir. Kronik akciğer hastalıklarında ya da bunların akut atakları sırasında, solunum sıkıntısı oluşmakta ve solunum işi artmaktadır. Bu hastalarda yeterli bronkodilatasyon sağlanamadığında ise, diyafragma fonksiyonları etkilenmektedir.

Yakın zamanda yoğun bakımların yaygınlaşması, solunum destek cihazlarının daha sık kullanılır kılmıştır. Bu cihazlara uzun süre bağlı kalan insanlarda solunum kaslarının gücünde hissedilir bir azalma gerçekleşmekte ve solunum sistemini destekleyecek ilaçlara gereksinim de artmaktadır. Bu nedenle çalışmamız için diyafragma kası seçilmiştir.

Bronkodilatör ve glikokortikoid tedavi, akciğer hastalıklarında temel tedavi basamaklarından birisidir. Bronkodilatatör ilaçlar, akciğer hastalıklarında semptomları belirgin olarak azaltan ilaçlardır. Metilksantinler, bu ilaç gruplarından birisidir. Bronkodilatör olarak kullanılan metilksantinlerin gerek sağlıklı gönüllülerde (9,10,11), gerekse ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (12) gözlenen diyafragma yorgunluğunu düzelttiği gösterilmiştir. İn vivo hayvan deneylerinde diyafragma kasına metilksantinlerin pozitif inotrop etkisi gösterilmiştir (13,14,15,16). Metilksantinler, diyafragma kasını ya direk, ya da diğer sistemler üzerinden etkiliyor olabilir. Çünkü metilksantinlerin, katekolamin sekresyonunu arttırması, solunum merkezini stimüle etmesi, kalp atım gücünü arttırması gibi sistemik etkileri de sözkonusudur. Teofilin, oral

ya da parenteral olarak en sık kullanılan metilksantin türevi olup, bu grubun prototipidir. Bronkodilatasyon etkisinin yanısıra solunumu stimüle eder, kardiyotonik ve diüretik etkileri vardır. Teofilin, özellikle hipoksemi ve kas zayıflığı varlığında diyafragma kontraktilitesini arttırır (17,18,19).

Kortikosteroidler, böbrek üstü bezinden salgılanırlar. İlaç olarak kullanılan glikokortikoidler adrenal bezin fonksiyon bozukluklarında kullanılırlar. Uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığında protein metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, çizgili kaslarda erime ve atrofiye neden olurlar. Metilprednizolon, kliniklerde sık kullanılan bir kortikosteroid türü olduğu için çalışmamız için seçilmiştir.

Teofilin ve metilprednizolon gibi kas gücüne zıt etkileri (20,21) olduğu düşünülen iki ilacın kombine kullanımının diyafragmanın biyomekaniği ve histopatolojisi üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca bu ilaçların klinikte kullanımıyla paralel şekilde deneysel olarak uygulanması ile ilgili verilere literatürde rastlayamadık.

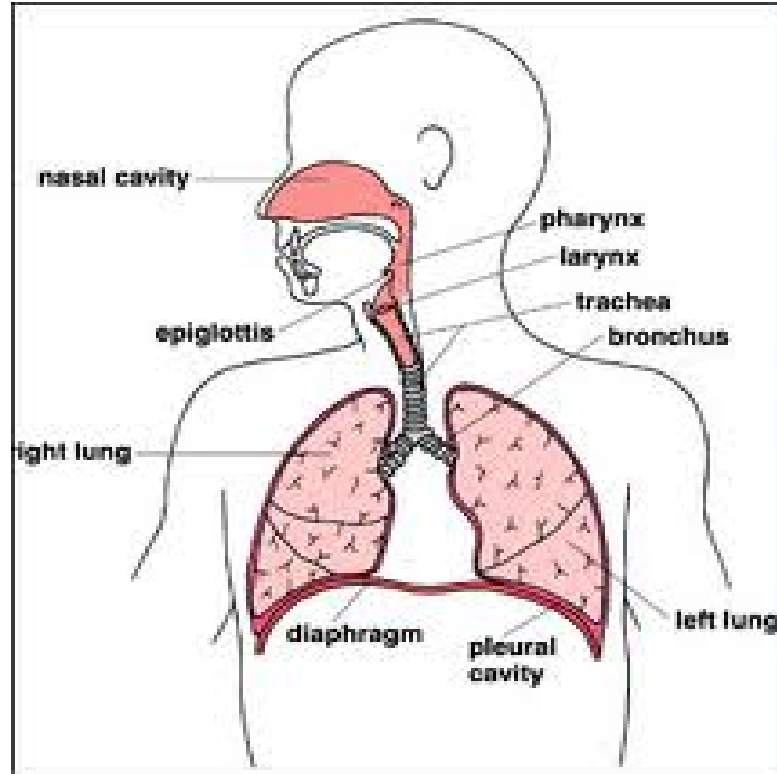
Çalışmamızda izole sıçan diyafragma preparatlarında teofilin ve metilprednizolonun bu kasların kasılma özellikleri ve histopatolojisi üzerindeki değişimlerini araştırmayı amaçladık.

7. GENEL BİLGİLER

7.1 SOLUNUM SİSTEMİ VE DİYAFRAGMANIN ROLÜ

Solunum sistemi, gaz değişiminin olduğu başlıca organdır. Bu sistem kan ile atmosfer havası arasında oksijen ile karbondioksit değişimi oluşturabilecek şekilde özelleşmiş bir sistemdir. Solunum sistemi gaz değişimine ilave olarak organizmada pH ve sıcaklık düzenlenmesine de katkıda bulunur.

Akciğerler, akciğer ventilasyonunu sağlayan solunum pompasından meydana gelmiştir. Solunum pompası, göğüs duvarı, bunu hareket ettiren solunum kasları, bu kasları kontrol eden sinir sistemindeki merkezleri, merkezleri kaslara bağlayan sinirleri ve kaslarla sinirlerin birleşim yerini içerir. Şekil (1). Her iki sistem de vitaldir. Yaşam boyunca göğüs kafesinin, dolayısıyla esnek olan akciğer volümü, solunum kaslarının esnekliğiyle aralıksız olarak değişmektedir (22). Şekil (1) de solunum sistemi organları ve diyafragma gösterilmiştir.



Şekil 1: Solunum sistemi organları ve diyafragma (23)

7.1.1 Solunum Kasları

Temel solunum kasları diyafragma, interkostal kaslar ve karın duvarı kaslarıdır. Solunuma yardımcı kaslar ise, sternokleidomastoid ve diğer boyun, sırt ve omuzu saran kaslardır (8,22,24). Solunum mekaniğinden, diyafragma %75, interkostal kaslar %25 oranında sorumludur.

1. Diafragma: Inspirasyon için en önemli kastır.
2. Eksternal interkostaller ve aksesuar kaslar: Normal sessiz solunum esnasında inspirasyon için kullanılmaz. Egzersiz sırasında kullanılır.
3. Ekspirasyon kasları: Ekspirasyon normalde pasif olarak gerçekleşir. Akciğer/toraks duvarı sistemi elastik olduğu için inspirasyondan sonra istirahatteki pozisyonuna geri döner. Egzersiz sırasında veya havayolları direncinin arttığı astım gibi hastalıklarda ekspirasyon kasları kullanılır.

Abdominal kaslar ve internal interkostal kaslar ekspirasyonda rol alır. Diyafragma kası dahil olmak üzere bütün solunum kasları çizgili kaslardır (8,24).

7. 2 Kas Kasılma Mekaniği

Bütün uyarılabilir dokular gibi diyafragma kası da mekanik, elektriksel ve kimyasal olarak uyarılır. Bu uyarılma sonucu kasta meydana gelen mekaniksel olaya kas kasılması, sarsısı veya kontraksiyonu denir. Kasılan bir kasta ya boy, ya da gerim değişir. Eğer kasın kasılmasında boy değişmeyip sadece gerimde bir artma meydana gelecek olursa, buna izometrik kasılma denir. Kasın boyunun kısalması ve gerimin aynı kalması ile karakterize olan kasılma sekline ise izotonik kasılma adı verilir.

Frenik sinirin herhangi bir uyarı sonucunda (mekanik, elektriksel ve kimyasal) impulsun akson ucuna varması ve depolarizasyonu başlatması ile veziküllerden paketçikler halinde ACh açığa çıkar. Asetilkolin, sinir membranı (nörolemma) ile kas membranı (sarkolemma) arasındaki boşluğu geçerek plak bölgesine yayılır ve orada bulunan protein niteliğindeki ACh reseptörleri ile birleşir (25). Sinir ucuna impuls ulaşmadan da veziküllerden az miktarda ACh kendiliğinden salgılanabilir. Böyle bir durumda veziküllerin sinir ucundaki membrana çarpmasıyla beraber parçalandıkları veya bunların membranlarında gediklerin açıldığı ve ACh paketçiklerinin bu şekilde serbestlendiği zannedilmektedir (26).

Plak bölgesinde ACh-reseptör kompleksi membranların geçirgenliğini katyonlara, özellikle Na^+ ve K^+ iyonuna karşı arttırır. Bu iyonların derişim gradyantlarına göre sırasıyla içe ve dışa göçmeleri sonucunda, plak bölgesinde membran potansiyeli azalır. Sinir ucuna impulsun ulaşmasıyla oluşan akımın, çevredeki yüksek potansiyelden bu düşük potansiyel bölgesine geçmesiyle lokal, iletilemeyen plak potansiyeli doğar. Plak potansiyelinin 30-40 mV'lık bir değere ulaşması ile kas zarı depolarize olur ve bu suretle başlayan eksitasyon kas lifinde bir aksiyon potansiyeli halinde yayılır. Motor sinir uçlarından plak bölgesine yayılan ACh'nin etkisi devamlı değildir. Plak bölgesinde bulunan AChE enzimatik etkisi ile ACh çok kısa zamanda inaktif olan kolin ve asetik aside hidrolize olur. Asetilkolinin etkisinin bu suretle ortadan kaldırılması sonucunda plak membranı repolarize olur ve yeniden uyarılma için hazır duruma getirilir. Kasın farklı frekanstaki uyarılara karşı gösterdiği düzenli kasılma bu mekanizma ile sağlanır.

Normal fizyolojik koşullarda, kaslara merkezi sinir sisteminden motor sinir yoluyla bir seri impuls geldiğinden, kas bu uyarılar serisine tek bir sarsı ile değil tetanus denilen devamlı bir kasılma ile cevap vermektedir. Kasta tetanus mekanizmasını gösterebilmek için kas maksimal uyarılarla, ya doğrudan ya da motor sinir yoluyla arka arkaya uyarılır. Eğer birbiri ardı sıra verilen uyarılar arasındaki zaman farkı, kasın kasılma eğrisinden daha uzun olursa, kas her uyarana cevap verir ve her uyarılda ayrı bir kasılma eğrisi çizilir. Fakat uyarılar arasındaki zaman kısaltılırsa kas tamamen gevşeyemeden yeni uyarının gelmesiyle daha kuvvetli kasılır. Bunun nedeni kasılmaya neden olan birkaç uyarının aynı anda kasta geçmesidir. Bu olaya sumasyon adı verilir.

Birbiri ardı sıra verilen uyarılar, kasa daima kasılma fazında ulaşırsa, sumasyondan dolayı kasılma eğrisinin genliği gittikçe artar ve en sonunda tüm lifler maksimal kasıldıktan sonra genlik hep aynı kalır. Kasın bu şekilde devamlı kasılma halinde bulunmasına tam tetanus denilir ve organizmada kasların normal kasılma şekli budur. Çizgili kaslarda tam tetanus meydana getirebilmek için zaman biriminde verilmesi gereken uyarı sayısı, kasın sarsı süresine bağlıdır (27).

7.3 Solunum Mekanığı

Havadaki oksijenin solunum hareketleri ile akciğer alveolleri içine alınmasına ventilasyon adı verilir. Oksijen daha sonra alveollerden kana diffüze olur ve buradan

dokulara ve hücre içine taşınır. Ventilasyonu sağlayan güç, atmosfer havasıyla alveoller içindeki intrapulmoner basınç arasındaki basınç farkıdır. İnspirasyon sırasında pulmoner basıncın atmosferik basıncın altında düşmesi gereklidir. Ekspirasyon esnasında ise, pulmoner basıncın atmosferik basınçtan yüksek olması gerekir. Bu basınç farkları göğüs kafesi ve diyafragmanın hareketleriyle inspirasyon sırasında akciğer hacminin artması, ekspirasyon esnasında azalmasıyla sağlanır. Akciğerler, göğüs boşluğunu dikine olarak uzatan veya kısaltan diyafragmanın, yukarı, aşağı hareketi, göğüs boşluğunun ön-arka çapını arttırıp, azaltan kaburgaların yukarı ve aşağı hareketi ile olmak üzere iki yolla genişleyip büzülebilirler (28).

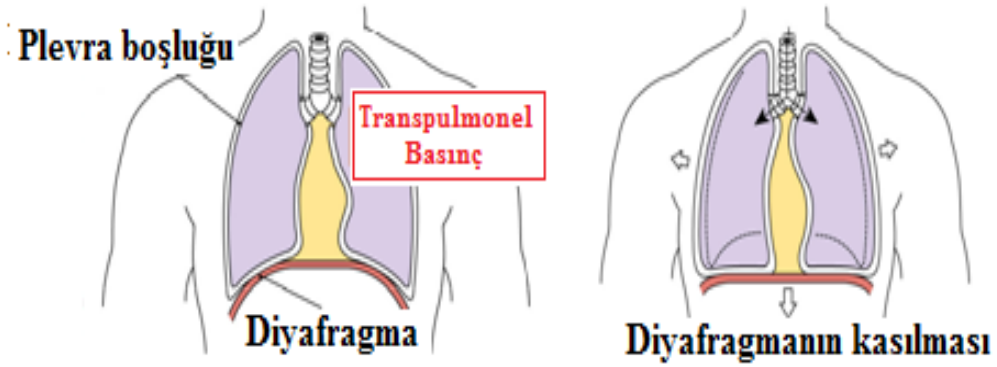
Akciğerler ve akciğerlerin içinde bulunduğu göğüs kafesi elastik yapılardır. Gerçekte akciğerleri göğüs kafesinin duvarlarına bağlayan hiçbir yapı yoktur. Akciğerleri göğüs kafesine doğru çeken ve onların göğüs duvarından ayrılmasını engelleyen güç, iki plevra yaprağı arasında bulunan sıvı ile negatif basınçtır. Plevra akciğerlerin üzerini çevreleyen iki yapraklı bir zardır (Şekil 1). Plevranın dıştaki yaprağına parietal plevra, içtekine ise visseral plevra denilmektedir. Visseral plevra akciğerlerin üzerini çevrelerken, parietal olan göğüs duvarına yapışıktır. Bu iki zar aralarında bulunan çok az miktardaki sıvı ile birbirlerine adeta yapışık durumdadır ve birbirlerinden ayrılmaları oldukça zordur. Tıpkı aralarında az miktarda sıvı bulunan iki cam tabakasını birbirlerinden ayırmanın zor olması gibi. Plevra yaprakları arasındaki negatif basınç soluk verme (ekspirasyon) sırasında akciğerlerin göğüs kafesinden daha fazla ayrılmalarına izin vermez ve akciğerleri tekrar göğüs duvarına doğru çeker. Herhangi bir nedenle (yaralanmalar, akciğer hastalıkları, kaburga kırıkları gibi) bu iki yaprağın arasına hava girmesi (pnömotoraks) akciğerlerin kollapsına (büzülüp kalmaları) neden olur. Havanın girişi plevra boşluğundaki negatif basıncı ortadan kaldırmaktadır.

7.3.1 İnspirasyon

Soluk alma (İnspirasyon) sırasında plevra boşluğundaki negatif basınç daha da negatif değere düşürülmektedir. Böylece bazı kasların kasılması sonucunda genişletilen göğüs kafesi ile birlikte akciğerler de göğüs duvarına doğru çekilirler. İnspirasyon aktif bir olaydır. Ancak bazı kasların kasılması ile yapılmaktadır. İnspirasyonda rol alan en önemli kas diyafragmadır. Ayrıca, dış interkostal kaslar, eksternal interkostal kaslar, pektoralis majör ve minör kasları, sternokleidomastoid kası ile skalen kasları yardımcı

inspitatuar kaslardır. İspirasyonda, diyafragma kasılmasıyla kostodiyafragmatik sinus açılır. Kostalar dışarı ve öne doğru hareket eder, göğüs kafesi genişler, bunu akciğerlerin genişlemesi ve akciğer içi basıncın düşmesi takip eder. Tüm bu olayların sonucunda dışarıdaki hava akciğerlere doğru çekilir (22,29).

İspirasyon - Diyafragmanın Rolü

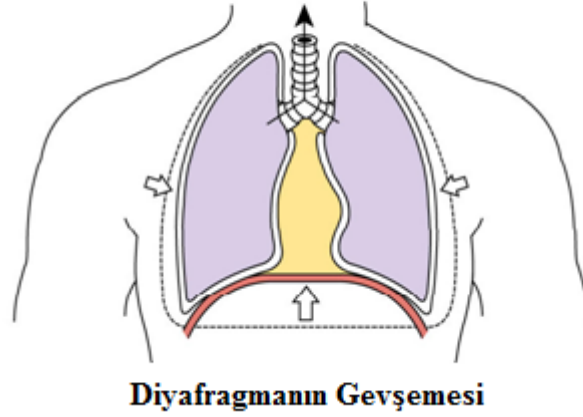


Şekil 2: İspirasyon sırasında göğüs kafesi ve diyafragma kasının hareketi (23).

7.3.2 Ekspirasyon

İç interkostal kaslar, ekspiratuvar kaslardır. Normal ekspirasyon pasif bir olaydır. Ancak zorlamalı ekspirasyon bazı kasların, örneğin; karın kaslarının kasılması ile yapılmaktadır. Normal ekspirasyonda, iç interkostaller bir kaburgadan diğerine çapraz bağlandıklarından, göğüs kafesini aşağı indirirler, diyafragma gevşer ve yukarı itilir, toraks içi hacim azalır, ekspirasyon olur, hava dışarı atılır. Zorlu solunumda ise, internal interkostal ve abdominal kaslar kasılıp ekspirasyon hacmi artar.

Ekspirasyon- Diyafragmanın Rolü



Şekil 3: Ekspirasyon sırasında göğüs kafesi ve diyafragma kasının hareketi (23).

7.4 Başlıca İncirasyon Kası Diyafragma

Diafragma, solunum mekanığının %75 'inden sorumlu olduğundan, solunum fonksiyonları için çok önemlidir. Diafragma kası, abdominal boşluğu göğüs boşluğundan ayıran, fibröz zarlardan oluşmuş bir yapıdır. Toraks alt açıklığını kapatan ve toraks boşluğuna doğru konveks olan bir kastır. Kubbe şeklinde olup, göğüs kafesine bakan yüzü dış bükey, karın boşluğuna bakan kısmı ise, iç bükeydir (30). Frenik sinir tarafından yarı yarıya innerve olur. Kontraksiyon yapınca kubbeliği azalır, göğüs içi düşey çapı artar, akciğerler aşağı doğru itilir, karın içi basınç artar, abdominal organlar geriye doğru itilir. Karın kasları gevşer ve karın duvarı dışarı doğru şişkinleşir (22).

Diafragmanın seviyesi; solunumun fazına, kişinin vücut yapısına göre önemli değişiklikler gösterir. Örneğin; göğüs kafesi geniş olan şahıslarda, dar olanlara göre genellikle daha yüksek yerleşim gösterir. Nötral solunum pozisyonunda diafragmanın ortalama lokalizasyonu genellikle şu şekilde tarif edilir. Diafragmanın sağ tarafta en yüksek noktası 5. kıkırdak kosta seviyesine uyar (T10-T11 seviyesi veya midklavikular hatta 4. kosta seviyesi). Sol taraftaki en yüksek nokta ise genellikle 6. kıkırdak kosta seviyesine uyar (T11-T12 veya 5. kosta seviyesi). Sağ ve sol yükseltilere oranla daha aşağıda yerleşmiş olan orta bölümü ise kifosternal eklem seviyesine uyar. Ancak midesi dolu olan bir kişide bu seviyeler bir tam vertebra kadar daha yüksekte yerleşmiş olabilir. Diafragma, supine pozisyonundaki (sır üstü yatan) bir kişide daha yüksekte yerleşim

gösterir. Oturma veya yarı yatar pozisyonda ise, karın ön duvarı gevşemiş durumdadır ve diafragma bu nedenle bu pozisyonlarda en aşağıda yerleşmiş durumdadır. Bu solunum güçlüğü çeken (dispne) kişilerin, supine pozisyon yerine neden yarı oturur pozisyonda yatmayı tercih ettiklerini açıklayan bir durumdur.

İstirahat solunumunda diafragma pozisyonu ancak 1 cm veya hafif üzerinde yükselir veya alçalır. Derin ve zorlu solunumda ise, bu miktar farklı kişiler arasında önemli değişiklik gösterecek şekilde 3 ile 10 cm arasında olabilmektedir.

Diyafragmanın kasılması esnasında karın kasları da kasılırsa karın içerisindeki organlar üzerine yapılan basınç artar. Bu yönüyle diyafragma, miksiyon, defakasyon ve doğum olaylarına yardımcı olur. Ayrıca öksürme, aksırma, bağırma, gülme, kusma gibi olaylarda da diafragmanın rolü vardır (31).

Diyafragmanın arka tarafında iki krus vardır. Bunlardan biri sağda, diğeri soldadır(crus dexter, crus sinister). Bunlar üstteki üç lomber vertebranın ön yüzünden biter tendon olarak çıkarlar ve birbirlerini iki kere 8 şeklinde çaprazlayarak diyafragma içerisine girerler.

Diyafragmada üç büyük ve birkaç küçük delik bulunur.

- Hiatus vena cava inferior: En üstte, 8. torakal vertebra seviyesindedir. Sentral tendonun sağ yarısında yer alan en büyük deliktir. İçinden vena cava inferior, sağ frenik sinirin bazı dalları ve lenf kanalları geçer. Bu deliğin hemen biraz sağından sağ frenik sinir, sentral tendonu delerek alt yüze çıkar.
- Hiatus oesophageus: Vena cava deliğinin biraz alt ve solunda, 10. torakal vertebra seviyesindedir. Sağ krusun en iç lifleriyle sarılmıştır. İçinden özefagus, vagus sinirleri ve sol gastrik damarların özefagus dalları geçer.
- Hiatus aorticus: Median arcuat ligament ile omurga ön yüzü arasında, 12. torakal vertebraların seviyesindedir. En alttaki deliktir. İçinden aorta ve ductus torasicus geçer (26,32).

Diyafragma; sağ, sol frenik arterler, interkostal arterler ve internal torasik arterin muskulofrenik dalları tarafından beslenir. Arteriyel kanlanmanın bir kısmı da frenik sinir ile ilerleyen ve beraber diyafragmanı penetre eden perikardiyofrenik arterler tarafından sağlanır. Venleri aynı ismi alan yandaş venlerdir (32).

7.4.1 Diyafragmanın Kas Yapısı ve İnnervasyonu

Diyafragma sistemli ve otonom sinirler yoluyla kontrol edilebilen çizgili bir kastır (8). Diyafragmanın kas fibril içeriği solunum işi için çok uygundur. Yetişkin insan diyafragma fibrillerinin yaklaşık %55'i, yavaş kasılan, oksidatif tipte ve yorgunluğa oldukça dayanıklı fibrillerdir. Hızlı kasılan oksidatif glikolitik tipteki fibriller yaklaşık %25'ini oluşturur ve yorgunluğa orta derecede dayanıklıdır. Kalan %20'si hızlı kasılan glikolitik tipte fibrillerdir ve bunlar yorgunluğa duyarlıdır (33). Genel olarak yavaş kasılan oksidatif fibriller kapiller, myoglobin, mitokondri ve izoenzimlerle donatılmıştır ve aerobik metabolizmaları vardır. Yavaş kasılan glikolitik fibriller ise, daha az myoglobin, mitokondri ve izoenzim içerirler ve anaerobik glikolizis yaparlar. Yavaş kasılan fibriller az, hızlı kasılan fibriller ise, yüksek miyozin ATPaz aktivitesine sahiptirler. Bu da kasılma özelliklerinde farklılık olmasına sebep olur. Genellikle yetişkin insan diafragma fibrillerinin %75'i veya fazlası mükemmel dayanma karakterine sahip fibrillerdir (33,34).

Diafragmanın nöral kontrolü frenik sinirlerle olur. Frenik sinir, motor ve duyu siniridir. Sağ frenik sinir diyafragmanın sağ yarısını, sol frenik sinir sol yarısını innerve eder (31). Frenik sinirde motonöronlar servikal spinal kord içinde segment C3-5'te seyrederek ve büyük oranda C4 spinal sinir tarafından oluşturulur. Bu sinir boyun bölgesinde, ön skalen kas üzerinde seyrederek ve bu bölgede sinirin elektriksel stimülasyonu ile solunum uyarılabilir. Sürekli hıçkırık veya diafragmatik ağrı gibi durumlarda, bu bölgeden uygulanacak anestetik maddelerle sinirin blokajı mümkündür. Diyafragma ağrıları, frenik sinirin 3-5 servikal liflerinin boyun bölgesinde dağıldığı yerlerde hissedilir (yansıyan ağrı) (26,31).

İnterkostal kaslar sinirlerini medulla spinalisin kendi seviyelerine uyan torasik segmentlerden alırlar (29). Diyafragma, 3-5 servikal segmentlerden frenik sinirle innerve olduğu için, interkostal kasların üst torasik bölgedeki bir lezyon veya spinal anestezi uygulanmasıyla felce uğradığı durumlarda fonksiyonunu devam ettirir. Sağ veya sol frenik sinirlerden biri kesilirse diyafragmanın bu tarafı felce uğrar. Yukarıda belirtildiği gibi, diyafragma hareketleri solunum işinin %75'inden sorumludur. Akciğerlerde hastalık bulunmadığı ve interkostal kasların normal olarak çalıştığı hallerde diyafragmanın her iki yarısının birden felci herhangi bir belirtiyeye sebep

olmayabilir. Diyafragma paralizisi başka bir akciğer hastalığıyla beraber bulunur ise, solunum büyük ölçüde güçleşir (22).

7.4.2 Farklı Bir Çizgili Kas: Diyafragma ve Kontraktilitesi

Çizgili kas olmasına rağmen, yaşam boyunca kasılıp gevşeme özelliği gösteren diyafragma, fonksiyonel olarak kalp kasına benzer (35). Çizgili kasta transmembran Ca^{+2} akışı iyi gelişmemiş olarak bilinmektedir. Bundan dolayı çizgili kaslarda kontraktıl proteinlere tutunan serbest kalsiyumun ana kaynağı intrasellüler Ca^{+2} depolarıdır (sarkoplazmik retikulum ve stoplazma membranının iç yüzüne bağlı Ca^{+2} havuzu). Düz kas ve kalp kasında ise, transmembran Ca^{+2} akışı iyi gelişmiştir ve kas kontraktilitesi için şarttır (36). Kalp kası kasılması direk olarak ekstrasellüler Ca^{+2} 'a bağımlıdır. Diyafragma fonksiyonel olarak kalp kasına benzediğinden, kasılmasında ekstrasellüler Ca^{+2} 'un önemli olacağı düşünülmüş, bu konuda in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır (37).

Diyafragma kas kontraktilitesi, diyafragma boyu ve yüküne (38), farklı fibril konpozisyonu içeren bölgeye göre (39) değişir. Yaşlanma ile fibril tiplerinin oranı değişir ve kasılma gücü azalır (40). Ayrıca, kardiyojenik şok (6), iskemi (41), hipoksik hiperkapnik asidoz (16) kontraktilitenin azalmasına sebep olur.

Son yıllarda yapılan bazı deneysel çalışmalar, diyafragma kontraktilitesiyle ilgili bilgilere katkı sağlamaktadır. Çalışmalarda, Yoğun Bakım Ünitesi'nde edinilmiş güçsüzlük için beş temel risk faktöründen bahsedilmektedir (41).

1. Çoklu Organ Yetmezliği ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) (42),
2. İmmobilizasyon (43),
3. Hiperglisemi (43),
4. Kortikosteroid kullanımı (44),
5. Nöromusküler bloker (NMB) ajan kullanımı (43).

7.4.3 Diyafragmada Yorgunluk ve Kasılmayı Etkileyen Faktörler

Solunum pompasının yetmezliği, akciğer ventilasyonunun bozulmasına sebep olur. Solunum kas yetmezliği deyince özellikle diyafragmanın yoğunluğu anlaşılır.

Diyafragma yorgunluğunu tanımlayan majör faktör kas gerimindeki azalma ve kasılma süresi özellikle de gevşeme süresindeki uzamadır. Kas yorgunluğu sonucu oluşan uygun olmayan alveoler ventilasyon hiperkapnik solunum yetmezliğine götürür (36).

Diyafragmanın enerji teminin azalması, enerji ihtiyacının artması, enerji depolarının yetmezliği ve metabolik bazı durumlar kasılmayı olumsuz etkilemektedir (3) (Tablo1).

a. Enerji İhtiyacının Artması: Solunum kaslarının enerji ihtiyacını tayin eden faktörler; solunum işi, solunumdaki basınçlara karşı solunum kas gücü ve kas etkinliğidir. Hava yolu direncinin arttığı Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) veya Astma gibi durumlarda, akciğerlerin veya göğüs duvarının katılaştığı fibrotoraks, interstisyel akciğer hastalıklarında solunum işi artar, inspirasyon kaslarının enerji ihtiyacı da artar (5). Ayrıca havayolu obstruksiyonlu veya hiperinfiltrasyonlu hastalarda kas etkinliği normal insanlara göre çok azdır. Kas atrofisi, nöromüsküler hastalar veya prematürelde kasın oluşturabileceği maksimum güç azalmış sonuçta düşük etkinlikte bir kas oluşmuştur. Bu durumda da enerji ihtiyacı artar (8).

b. Enerji Temininin Azalması: Kardiyak outputta azalma (6), iskemi (41), sepsis, siyanid zehirlenmesi ve malnütrisyon (42) enerji temininde yetersizliğe sebep olur.

c. Enerji Depolarının Yetersizliği: Kötü nutrisyonel durum, katabolik durumlar, uzun süren zorlu solunum (42), glikojen ve diğer enerji depolarını azaltabilir.

d. Metabolik Durumlar: Metabolik bozukluklarda diyafragma kasılmasını olumsuz etkilemektedir (Tablo 1) (36).

Tablo 1: Diyafragmada yorgunluk ve kasılmayı etkileyen faktörler (36)

Diyafragmada Yorgunluk ve Kasılmayı etkileyen Faktörler		
Enerji İhtiyacının Artması	Enerji Temininin Azalması	Enerji Depolarının Yetmezliği
a- Solunum işinin artması • KOAH • Fibrotoraks • İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	a- Arteriel kanın düşük O₂ içeriği • Kardiyak outputta azalma • İskemi,	• Kötü beslenme • Katabolizmanın artması • Uzun süreli maksimal solunum
b- Kas etkinliğinin azalması • Hava yolu obstrüksiyonu • Hiperinflasyon • Kas atrofisi • Nöromüsküler hastalıklar	b- Kanda O₂ alınma ve kullanma yetersizliği • Sepsis • Siyanid zehirlenmesi c- Düşük kan substrat konsantrasyonu • Malnütrisyon	Diğer • İmmobilizasyon • Uzamış MV desteği • Kortikosteroidler • Nöromüsküler bloker kullanımı

7.4.4 Diyafragma Kontraktilitesine Terapötik Yaklaşım

Diyafragma kontraktilesi ile ilgili, 3 temel faktörden bahsetmek mümkündür.

a- Diyafragma Kontraktilitesinin Güçlendirilmesi: Ksantinler, bu alanda çalışılan ilaçların başında gelir. Ksantinler, etki mekanizması hala tam olarak bilinmemesine rağmen insanlarda, terapötik dozlarda diyafragmanın dayanıklılığını arttırdığı, diyafragma kontraktilitesini, özellikle de yorgunluk olduğu zaman düzelttiği gösterilmiştir (9,10,12). Bu etkisi, ksantin verilen astmalı hastalarda bronkodilatör etkisi az olduğu halde, subjektif düzelmenin olması ile kısmen açıklanabilir (18). Diyafragma yorgunluğunun teofilinle (20), aminofilinle (13,16), isoproterenolle (14,15), neostigminle (15) ve terbutalinle (45) düzeltildiği gösterilmiş, kardiyak glikozidler (46) ve beta agonist albuterol (47) ise, etkili bulunmamıştır.

b- Gerilme ve Dayanıklılık İçin Egzersiz: Güçlendirme kontraktıl elemanların veya miyofibrillerin artan sayısı ile arttırılır. Dayanıklılık ise, kapiller ve mitokondri sayısıyla birlikte, tüm oksitativ enzim kapasitesinin arttırılmasıyla artar. Solunum kas gücünün normal sağlıklılarda ard arda maksimum statik inspratuvar basınç ve ekspiratuvar basınç oluşturularak arttırıldığı gösterilmiştir. Kuadriplejik hastalarda da dirence karşı soluma ile kas gücü ve dayanıklılığı artmıştır. Amfizem oluşturulan köpeklerde diyafragma yorgunluğuna egzersizin etkisi araştırılmış, egzersizin diyafragma gücünü ve dayanıklılığını arttırdığı gösterilmiştir (48). Egzersiz programlarında gerilme ve dayanıklılığın her ikisini de düzeltmeye yönelik program uygulanmalıdır (3).

c- Enerji İhtiyacı ve Temini Arasındaki Dengenin Yeniden Kurulması: Enerji temini ve ihtiyacı arasındaki imbalans sonucu kasta yorgunluk oluşur ve kas kasılması etkilenir. Bundan dolayı oluşan yorgunluğu ortadan kaldırmak için ilk iş, bu dengenin yeniden kurulmasıdır. Enerji temini (49), hipoksinin tedavisi ve kardiyak outputun düzenlenmesi ile arttırılabilir. Enerji ihtiyacı ise bronkospazmın veya pulmoner ödemin tedavisi ile arttırılabilir (3).

7.4.5 Diyafragma Kasının Histolojik Karakteristiğı

Tip I Lif (Yavaş-oksidatif): Yavaş kasılan bu lifler enerji gereksinimini oksidatif yol ile sağlarlar. Çapları küçüktür ve kırmızı renkli görülürler. Yavaş miyozin ATPaz izoenzim aktivitesine sahip olduklarından kasılma, gevşeme hızları da yavaştır. Sarkoplazmik retikulum sayıları tip 2 liflere göre daha azdır. Mitokondri sayısı ve büyüklüğü artmış olup sitrik asit siklusunda rol alan enzim miktarları da fazladır. Kas lifi başına düşen kapiller sayısının fazla olduğu bu lifler, miyogloblin yönünden zengindir. Bütün bu özellikleri nedeniyle oksidatif kapasiteleri yüksek liflerdir. Bu lifler yorgunluğa dirençlidirler (24).

Tip II kas Lifleri (Hızlı glikolitik)

Tip IIa kas lifi: Hızlı kasılan bu liflerin çapları büyüktür ve beyaz renkli görülmektedir. Enerji gereksinimlerini anaerobik metabolizma ile karşılamaları nedeni ile glikolitik yolla ilgili enzim sistemleri çok gelişmiştir. Hızlı miyozin ATPaz izoenzim aktivitesine sahiptirler. Sarkoplazmik retikulum sayıları ve kalsiyum pompalama

kapasiteleri çok yüksektir. Mitokondri sayıları, oksidatif enzim aktiviteleri, miyogloblin içeriği ve kapiller yoğunluğu düşüktür. Hızlı ve kuvvetli kasılan bu lifler çabuk yorulma eğilimindedirler.

Tip IIb kas lifi: Hızlı kasılan bu liflerin çapları küçüktür ve zengin miyogloblin içeriğinden dolayı kırmızı renkli görünürler. Enerji gereksinmelerini oksidatif yolla karşılamaları nedeni ile oksidatif kapasiteleri, mitokondri sayı ve büyüklüğü kapiller yoğunluğu çok yüksektir. Aynı zamanda tip IIa liflerinde olduğu gibi sarkoplazmik retikulum sayı ve kapasiteleri yüksektir. Miyozin ATPaz aktivitesi hızlı olan bu liflerin kasılma ve gevşemeleri de hızlıdır. Yorgunluğa gösterdikleri direnç açısından değerlendirildiklerinde tipI ve tipIIa arasında yer alırlar (24).

7.5 METİLSANTİNLER; TEOFİLİN

Metilksantinler, solunum sistemi üzerinde bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle yıllardır astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca solunum sistemi dışında birçok sistem üzerinde de etkileri vardır. En yaygın kullanılan formu teofilindir. Teofilin büyük ve küçük hava yollarına etkidir (50,51).

Yaklaşık yetmiş yıldır astım tedavi ilaçları içinde yer almasına rağmen güçlü bronkodilatör olmaması ve sistemik yan etkileri nedeniyle yaygın kullanılmamıştır. Son yıllarda KOAH tedavisinde bronkodilatör etki yanında, antiinflamatuvar etkiye de sahip olduklarını gösteren çalışmalar, ucuz bir ilaç olan Teofilin'in güncel tedavide daha sık kullanılmasına neden olmuştur (52).

7.5.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metilksantinler, kahve çekirdeği, çay, kakao tohumu, kola tohumu gibi bitkilerde değişik oranlarda bulunurlar (18,53). Teofilin, kokusuz, acı, beyaz, kristal, toz şeklinde bir maddedir (54,55). İlaç olarak kullanılan teofilin, çay yapraklarından elde edilir. Kolalı içeceklerin içine katılır. Metilksantin türevi alkaloidler sentez yoluyla da elde edilirler. Sudaki çözünürlük sorunu nedeniyle parenteral formu yoktur. Bu amaçla, Teofilin'in etilendiamin ile yaptığı suda çözünür bir kompleks olan aminofilin kullanılır.

Metilksantinler, zayıf bronkodilatatörlerdir. Spesifik ajanlar teofilin ve aminofilindir (ağırlığının %80'i teofilin). Bu ajanlar solunum dürtüsünü ve kas fonksiyonunu arttıırırlar, fakat bu tartışmalı ve etkileri de küçüktür (56).

Metilksantinler, beta 2-agonistler veya antikolinerjiklere göre daha az bronkodilatör etkiye sahiptirler. Beta 2-agonistler ile kombine kullanıldığında spirometrik değerlerde düzelme sağlamadan egzersiz toleransını arttırarak, yarar sağladığı gösterilmiştir. Teorik olarak beta 2-agonistlere tolerans gelişimini engellediği düşünülmektedir. Ayrıca Teofilin'in terapötik dozlarında kortikosteroidlerle arasında sinerjik etki olduğu gösterilmiştir. Teofilin'in solunum kas fonksiyonunu arttırıcı ve solunum merkezini uyarıcı etkileri, KOAH nedeniyle aktiviteleri sınırlanmış hastalarda önem taşır. Ayrıca kalp debisini düzeltmesi, pulmoner direnci düşürmesi ve iskemik miyokard kasının perfüzyonunu düzeltmesi gibi etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı olan KOAH olgularının tedavisinde önem taşır (58,59).

7.5.2 Teofilin'in ve Farmakokinetik

Teofilin ve aminofilin oral ve intravenöz (i.v) yolla kullanılmaktadır. Teofilin'in i.v. yolla uygulamasında önerilen doz; daha önce teofilin almıyorsa 5-6 mg/kg (20 dakikadan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunu takiben, 8-12 µg/ml serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde idame dozudur. Bu doz yaklaşık 0,5 mg/kg/saat kadardır. Teofilin'in terapötik kan düzeyi 8-12 µg/ml kabul edilir, 20 µg/ml'den yüksek kan düzeylerinde ise yan etkileri oluşur (57).

Teofilin'in kan düzeyleri ile bronkodilatör etkisi arasında yakın bir ilişki vardır. Maksimum bronkodilatör etki için kan düzeylerinin 10-20 µg/ml arasında sağlanması önemlidir. Ancak 6-8 µg/ml konsantrasyonda astımlı çocukların akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme yapabildiği saptanmıştır. Teofilin'in 6-10 µg/ml'lik kan düzeyinde optimal antiinflamatuvar etki sağladığı bulunmuştur. Erişkin astım hastalarında etkin kan düzeyi 10-20 µg/ml, yenidoğan apnesi olanlarda ise 6-11 µg/ml'dir (59) Teofilin'in % 6'sı N-metilasyona uğrar ve kafein meydana gelir. Oluşan kafeinin ileri metabolizmasında rolü olan enzimlerin ve atılım proseslerinin yenidoğandaki yetersizliği kafeinin bu grupta birikimine yol açar. Ancak erişkinlerde düşük oranda meydana gelen kafein hızla metabolize olur ve birikmez. Teofilin'in metabolitlerinden sadece kafein ve 3-metilksantin farmakolojik olarak aktiftir. Diğer

tarafından 6 aylık ile 16 yaş arasında teofilin metabolizmasının <6 ay ve >16 yaşa kıyasla daha hızlı olduğu ve buna bağlı olarak bu grup hastaların daha yüksek dozda teofiline gereksinim duyabilecekleri belirtilmektedir (58). Teofilin yağ dokusunda dağılmadığı için obez çocuklarda ideal kilo, kas kütlesi göz önüne alınarak doz ayarlanmalıdır. Teofilin'in farmakokinetik özellikleri, beraberinde kullanılan diğer bazı ilaç ve ilaç dışı ajanların yanı sıra kişinin diyeti ve alışkanlıkları ile önemli ölçüde değişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (59)

Teofilin mast hücrelerinden histamin ve diğer bronkokonstrüktör ve proinflatuvar endojen maddelerin salıverilmesini inhibe eder; etkinliğe katkısı olan bu etkinin hücrede sıklıkla AMP birikmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (18).

Metilksantinlerin santral sinir sistemine stimulan etkisi santral sinir sistemindeki bazı sinir uçlarından salıverilen veya diğer tür sinir uçlarından nonspesifik bir nöromodilatör olarak sızan adenosini antagonize etmelerine bağlıdır. Adenosin postsinaptik inhibisyon yanında, presinaptik inhibisyon yapar ve nörotransmitter salıverilmesini inhibe eder. Kafein ve teofilin beyin sapındaki solunum merkezini güçlü bir şekilde uyarırlar. Kafeinin terapötik indeksi teofilinden daha yüksektir. Toksik etkileri genellikle 50 mg/L plazma düzeyinin üstünde gösterilir. Bu ilaçlar solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını artırırlar. Solunum merkezi üzerine Teofilin'in etki gücü, kafeinin etki gücündenkinden biraz daha düşük olduğu sanılmaktadır (19).

7.5.3 Teofilin'in Farmakolojik Etkileri

Ksantin türevleri tedaviye ilk kez diüretik olarak girmişlerdir. Proksimal tübüllerden NaCl ve suyun reabsorbsiyonunun hafif derecede inhibe ederler, potasyum reabsorbsiyonu üzerine etkileri önemsizdir. Bu etkilere bağlı olarak teofilin zayıf diüretik olarak kullanılmıştır. Günümüzde daha güçlü diüretiklerin bulunması Teofilin'in diüretik ilaç olarak önemini kaybetmesine neden olmuştur (18).

Teofilin sistemik dolaşıma girdikten sonra % 40 oranında başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Serbest kısım vücut sıvılarında yüksek oranda ve vücut yağlarında az miktarda dağılır (51).

Teofilinden bronkodilatör etkisi nedeniyle bronşial astmada yarım asra yakın bir süreden beri yararlanılmaktadır. Yeterli dozda verildiğinde beta-mimetik ilaçlara yakın derecede bronkodilatör etki yapar. Onlara göre bir üstünlüğü Teofilin'in

bronkodilatör etkisine karşı bronşial astmalı hastalarda uzun süre kullanma sonucu tolerans gelişmemesidir. Düz kası gevşetme etkileri yanı sıra sistemik katekolamin seviyelerini etkilerler, miyokard kontraktilitesini artırır, koroner dilatasyon yapar, kardiak outputu artırır, santral sinir sistemi ve solunumu stimüle ederler (19).

Teofilin, plasenta, süt ve beyin omurilik sıvısı (BOS)’na geçer. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığı için tükürüğe geçişi yüksek orandadır. Teofilin’in tükürükteki düzeyinin kandaki düzeylerine oranı 0,5-0,6’dır. Bu nedenle tükürükteki teofilin konsantrasyonu kandaki serbest ilaç konsantrasyonunun bir göstergesidir (59).

Metilksantinlerin başlıca farmakolojik etkileri ve etki güçleri bakımından karşılaştırılmaları Tablo 2’de gösterilmiştir. Günümüzde tedavide kullanılan metilksantinler, kafein, teofilin ve Teofilin’in etildiamin tuzu (aminofilin)’dur (18).

Tablo 2: Teofilin ve kafein’in karşılaştırılması (53)

Teofilin ve Kafein’in Farmakolojik Güçleri						
<i>İlaç</i>	Santral Sinir Sistemi Stimulasyonu	Solunum Stimulasyonu	Düz Kasları Gevşetme	Koroner Dilatasyon	Kalp Stimulasyonu	Diürez
<i>Teofilin</i>	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>Kafein</i>	+++	+++	+	+	+	+

7.5.4 Metabolizma ve Atılım

Genel olarak ilaçların karaciğerdeki metabolizması çeşitli oranlarda yaş, cinsiyet, diyet, sigara tüketimi, hastalıklar ve ilaç etkileşimleri gibi faktörlerle değişikliğe uğramaktadır. Teofilin’in metabolizma hızı da bireyler arasında büyük değişiklik göstermektedir. Örneğin; teofilin klirensinin ölçüldüğü bir çalışmada, çalışmaya 1 ile 15 yaş arasında erkek ve kız çocukları alınmış ve klirensin erkek çocuklarında, kız çocuklarına kıyasla, yaklaşık % 25 oranında yüksek olduğu

saptanmıştır (55,60).

Teofilin'in eliminasyon yarılanma ömrünün yenidoğanda 13-26 saat, çocuklarda 3-4 saat, yetişkinlerde ise 10-15 saat olduğu bildirilmiştir. Yetişkinlerde ve 1 yaşın üzerindeki çocuklarda % 90'ı karaciğerde SitP450 1A2 başta olmak üzere metabolize edilirken, % 10'u metabolize olmaz. Teofilin'in % 6'sı N-metilasyona uğrar ve kafein meydana gelir (55). Yeni doğanlarda genel olarak enzimlerin düşük aktiviteye sahip olması nedeniyle, teofilin yeni doğanda yaklaşık % 50 oranında metabolizmaya uğramaz (51). Ancak 3 aylıktan itibaren bu oran % 10'a düşer. Ana metabolitleri olan 1,3-dimetilürik asit (% 45-55), 1-metilürik asit (% 15-20) ve 3-metilksantin (% 10-15) idrarla atılır.

Başta yeni doğanlarda olmak üzere kan teofilin konsantrasyonlarını izlemek etkin tedavi için önemlidir. Ancak renal hastalığı olan kişilerde ise kaçınılmazdır. Teofilin'in metabolitlerinden sadece kafein ve 3-metilksantin farmakolojik olarak aktiftir (51,54). Teofilin metabolizmasında önemli rol oynayan enzimler (Sit P 450) üzerine inhibitör ve indükleyici etkisi olan ilaç, bitkisel ürün, besin veya ksenobiyotikler, teofilin metabolizmasını önemli ölçüde değiştirirler (51).

Karbonhidrat ve protein: Düşük karbonhidrat, yüksek protein içeren diyet ve kömürde pişirilmiş ette bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar teofilin eliminasyonunu artırır (61).

Sigara: Sigara, Sit P450 1A2 izozim indüksiyonu yapar. Sigara içenlerde teofilin klerensi sigara içmeyenlere göre % 58-100 daha fazladır (62).

7.5.5 Teofilin Toksisitesi ve Yan Etkileri

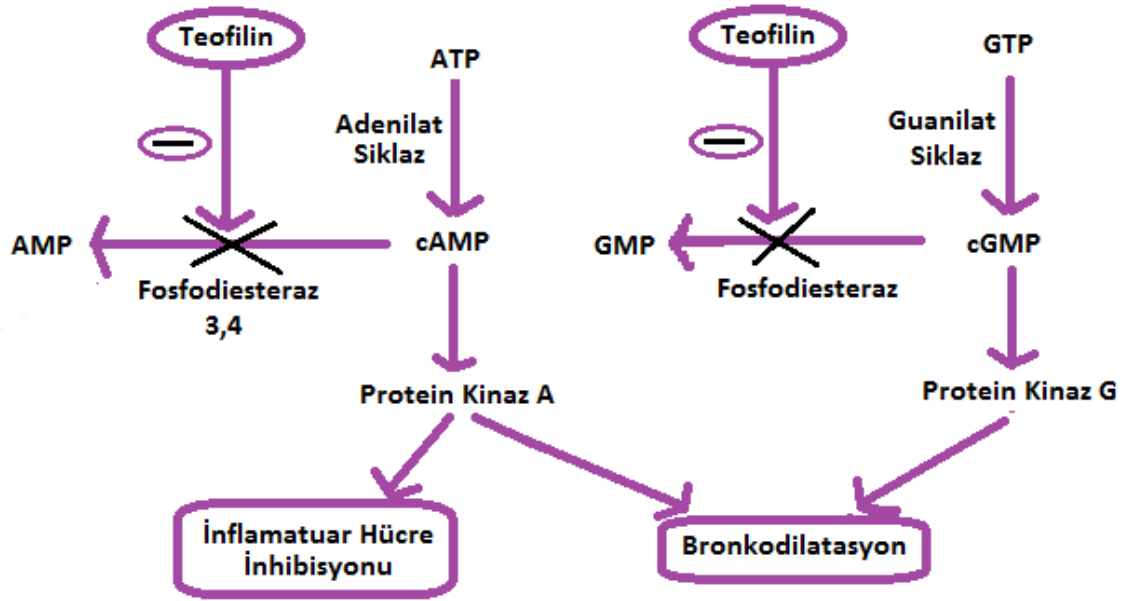
Dar terapötik aralığa sahip olmasının yanı sıra, birçok ilaç, diyet, sigara ve alkol gibi alışkanlıklar ile bireysel olarak farmakokinetik özelliklerinin değişimi, teofilini her yaş grubu için özenli ve dikkatli kullanımı gerektiren bir ilaç haline getirmektedir. Teofilin kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli husus, ilacın plazma düzeyi 20 µg/ml'yi aştığında, sıklıkla yan etkilerin ortaya çıkmasıdır. Terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşılan kadar dozun yavaş yavaş artırılması, yan etkilerin görülmesinde bir ölçüde azalma sağlayabilir (58) Son yıllarda teofilin kullanımında önemli düzeyde artış olduğu bildirilmektedir. Yüksek doz teofilin kullanımına bağlı olarak gelişen toksik etkiler iyi tanımlanmış olmasına rağmen, nadiren görülen ters etkilerin tanımlanmasında, güçlüklerle karşılaşıldığı ileri sürülmektedir. Baş ağrısı,

bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve huzursuzluk Teofilin'in en sık görülen yan etkileri olup, genellikle fosfodiesterazların inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. Bu etkilere asit sekresyonunda artış, gastroözofajiyal reflü ve diürez eşlik edebilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda görülen konvülziyonlar, epilepsi benzeri nöbetler, kardiyak aritmi ve ölümün ise çoğunlukla adenoazin reseptör antagonizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (59,64). Plazma düzeyi 20 µg/ml'nin üzerine çıktığında, özellikle hafif yan etkiler görülmeden önce, yaşamı tehdit eden yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı nedeniyle, plazma teofilin düzeylerinin ölçülmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle astım tedavisinde genel olarak, hastaların kararlı kan teofilin düzeylerinin 10 ila 14 µg/ml arasında tutulması sağlanarak metabolizmaya bağlı değişimler nedeniyle toksik etkilerin ortaya çıkmasının önlenmesine dikkat edilmektedir. Kardiyovasküler hastalık durumunda, ilaca bağlı kardiyak stimülasyon olasılığı nedeniyle teofilin dikkatle kullanılmalıdır (59)

7.5.6 Metilksantinlerin Etki Mekanizması

Metilksantinlerin etki mekanizmaları karmaşık, çoklu ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bu mekanizmalar arasında, fosfodiesterazların non spesifik inhibisyonu ile hücre içi cAMP artışı, adenozinin bloke olması histon diesterazların doğrudan salınımı sayılabilir (56).

Teofilin, hücre içi cAMP'ın yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz tip III ve tip IV izoenzimini inhibe eder. Böylelikle hücre içinde cAMP konsantrasyonunu arttırarak düz kası gevsetir ve bronkodilatasyon yapar. Adenozin, prostoglandin ve TNF-alfa gibi mediyatörlerin ve intrasellüler kalsiyumun salınımını inhibe ederken katekolamin salınımını arttırır. Fosfodiesteraz tip IV izoenziminin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etki oluşturur (65).



Şekil 4: Teofilin'in fosfodiesteraz enzimi üzerine etkisi (59, 66)

Pulmoner arterde düz kası gevseterek pulmoner hipertansiyonu düşürür. Solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini arttırıcı, diürez yapıcı, mukosiliyer klirensi arttırıcı ve diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkilere sahiptir. Metilksantinler, inspiratuvar kas gerilmesi üzerine etki göstererek, solunum kaslarının yorulmasını engellemekte, hava hapsini azaltmaktadır (65).

7.5.7 Metilksantinlerin Diyafragma Etkileri

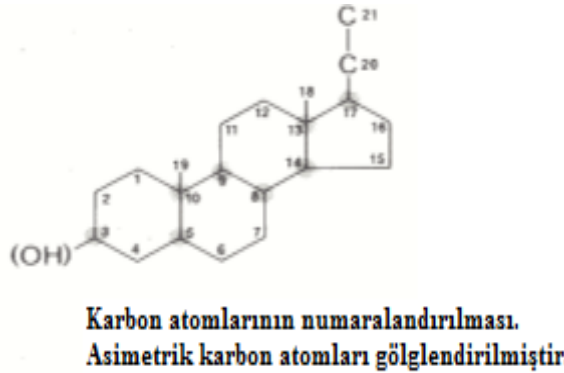
Solunum direncinin arttığı obstrüktif akciğer hastalıklarında, Teofilin'in solunum yetmezliğini önlemesi, ilacın havayolu düz kaslarına bronkodilatatör etkisi şeklinde açıklanmıştır. Ancak solunum yetmezliği gelişenlerde, solunum kas yorgunluğunun varlığı ortaya konulduktan sonra, ksantinlerin solunum kas fonksiyonları üzerine etkisi olabileceği düşüncesi gelişmiştir (36).

Sağlıklı gönüllülerde aminofilin (9), teofilin ve kafeinin (11) transdiyafragmatik basıncı arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, benzer çalışmalarda aminofilinin terapötik dozda diyafragma kontraktilesini etkilemediğini savunanlar da vardır (10). Ancak KOAH'lı hastalarda teofilin verilmesinden 7 ve 30 gün sonra dahi trasdiyafragmatik basınçta %6'lık artış bulunmuş, uzun süreli bir etkisinin daha olduğu iddia edilmiştir(12). Köpeklerde invivo diyafragma yorgunluğu frenik sinir stimülasyonu ile oluşturulup, aminofilinin diyafragma kasılmasını arttırdığı gösterilmiştir (14). Diyafragma

kontraktilitesine aminofilinin etkisi invivo olarak bakılmış, transdiyafragmatik basınçta %25'lik bir artış bulunmuştur (13). Köpekte hipoksik, hiperkapnik asidoza bağlı deneysel olarak solunum yetmezliği oluşturulduğunda da aminofilinin yorgun diyafragma kontraktilitesini arttırdığı gösterilmiştir (16). Bu çalışmaların sonuçları metilksantinlerin diyafragma kontraktilitesine pozitif inotrop etkileri şeklindedir. Ancak diyafragmaya olan etki mekanizması henüz açık değildir (56).

7.6 KORTİKOSTEROİDLER

Steroid deyimi, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır (Şekil 5). Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrogenler gibi temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler.



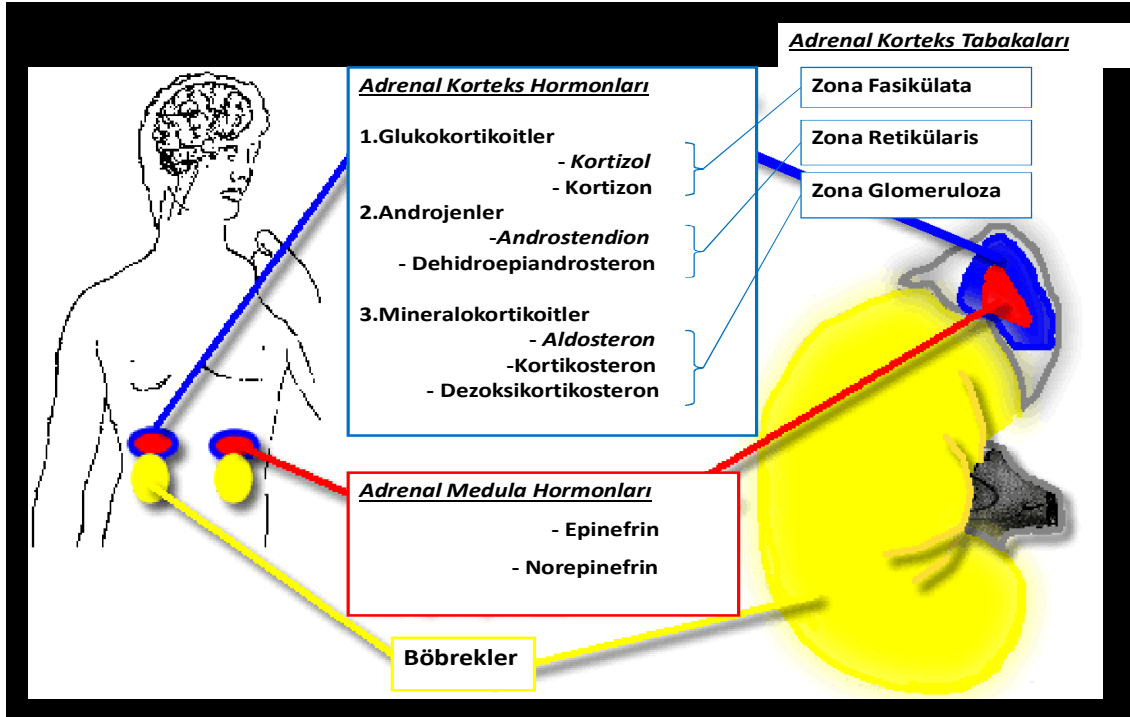
Şekil 5: Siklopentanoperhidrofenantren halkası (64)

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapıları kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır (67).

7.6.1 Glukortikoidlerin Yapısı ve Metilprednizolon

İnsan adrenal korteksinden salgılanan ana glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), kortizonun hidroksilasyonu sonucu oluşmaktadır. Kortikosteroid aktivitesi için 11-beta ve 17-alfa hidroksil grupları önemli rol oynar. Kortizonun

sentetik analogu olan prednizonun aktifleşmesi için de hidroksilasyona uğraması gerekir. Prednizonun A halkasına eklenen çift bağ ile mineralokortikoid aktiviteyi arttırmadan kortikosteroid aktivitesini artırır. Bu molekülün 6-alfa metilasyonu ile “metilprednizon”, 9-alfa floronasyonu ile “triamnisolone” veya her ikisinin olmasında ise “deksametazon” oluşur (69).



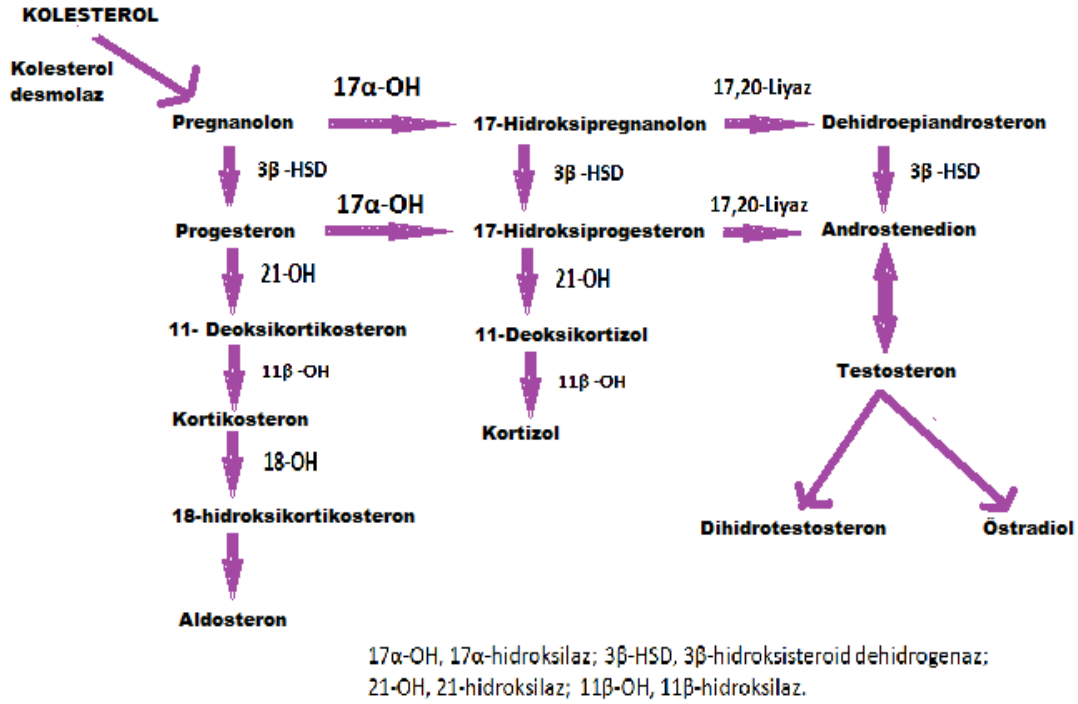
Şekil 6: Adrenal hormonlar (68)

7.6.2 Kortikosteroidlerin Sentezi

Kortizol ve doğal glikokortikoidler ile adrenal androjenler adrenal korteksin zona fasciculata/reticularis tabakasında, aldosteron, dezoksikortikosteron ve kortikosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomeruloza tabakasında sentez edilirler (Şekil 6). Sentez P450 sitokrom türü çeşitli karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından katalize edilir.

Adrenal kortekste biyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlardan biri yaşamsal öneme sahip, glikokortikoid olan kortizoldür. İkincisi mineralokortikoid etkinlik gösteren aldosterondur. Üçüncü adrenal korteks hormon türü periferde potent androjenlere dönüşerek etki gösteren zayıf androjen etkili androstenodion ve 5 dehidroepiandrosterondur. Kortizol ve aldosteron 21 karbonlu, androstenodion ve 5 dehidroepiandrosteron 19 karbonlu steroidlerdir (70,71). Adrenal

korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks tarafından düzenlenir. Bu sistemin önemi, insanın strese yanıtının ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi yaşamsal işlevlerde merkezi sinir sistemi ile salgı bezlerinin uyumlu çalışmasında ortaya çıkmaktadır.



Şekil 7: Kortikosteroidlerin biyosentezi (72)

Hipofiz ön lobundan salgılanan ACTH, kortizol salgılanmasını kontrol eden esas hormondur. ACTH, adosteron salgılanmasının kontrolünde ikinci planda kalır. Bununla birlikte anjiotensin, kan potasyum düzeyi, vazopresin gibi fizyolojik stimulan etkenler, natriüretik peptitler, dopamin, somatostatin gibi inhibitör etkenler aldosteron salgılanmasında rol oynayabilirler (64). Normal koşullarda hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks hormonlarının salınım ve sentez hızı genel bir gün içi değişim kalıbının üzerine binen epizodik (7-15 epizot) değişimler gösterir. Bu durum sırasıyla CRH ve ACTH bazal salınım hızının gün içi ritim göstermesine bağlıdır (71,73). Adrenal korteks hormonlarının insanda optimal koşullarda günlük salgılanma hızları (mg/gün) Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Adrenal korteks hormonlarının normal koşullardaki günlük plazma düzeyleri (64)

Hormon	Normal koşullarda salınım hızları (mg/gün)
Kortizol	10
Testosteron	0.05
Androstenedion	1-1.5
Dehidroepiandrostenon (DHEA)	3-4
Dehidroepiandrostenedion (DHEAS)	7-14

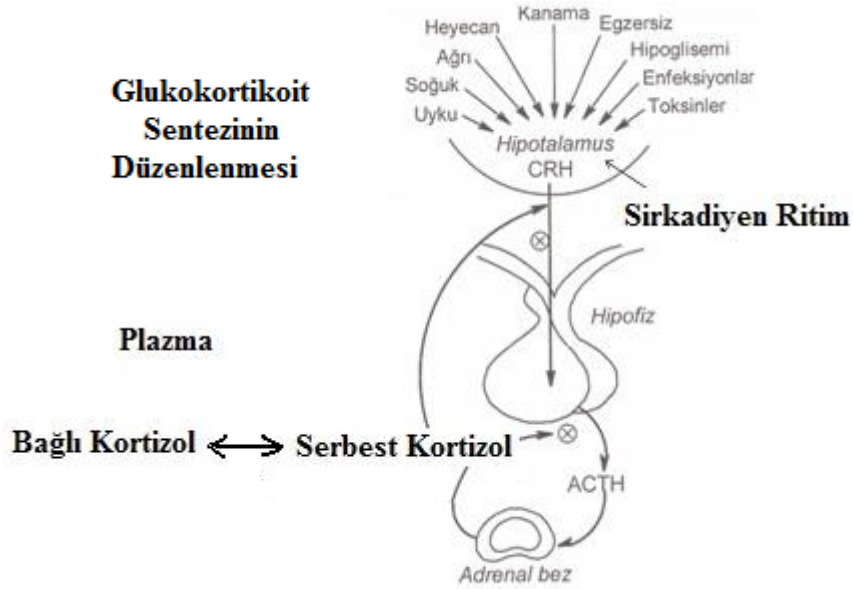
Steroid hormonların sentezi mitokondri, sitoplazma ve ER’de gerçekleşir. Kullanılan enzimler sitokrom P450 enzimleridir. Ayrıca, ortamda NADPH ve oksijen bulunmasına gerek vardır.

Travma, cerrahi işlemler, soğuk, pirojenler, ağrı, hipoglisemi, psikolojik uyaranlar, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)’un salınmasını uyarırlar. CRH ile beraber antidiüretik hormon (ADH) salgısı da artar. Portal sistemle adenohipofize ulaşan bu hormonların etkisiyle ACTH salınımı artar. ACTH sistemik dolaşım ile adrenal kortekte steroid sentezini uyarır. Sistemik dolaşımda yeterli düzeye erişen kortizol, ACTH ve CRH salınımı da baskılar (64).

ACTH, adrenal kortekte hücre membran reseptörlerine bağlanıp adenil siklazı aktive ederek, c- AMP arttığını sağlar. Bu etki ile hücre içine ulaşan stimulus, fosfoproteinkinazların aktivasyonunu sağlamış olur. Böylece kolesterolden pregnanolon dönüşümü sağlanır ve steroid hormon yapımı başlamış olur (72,73).

Steroid hormonlar üretildikleri anda plazmaya salınırlar, genellikle depolanmazlar. ACTH sabah saat 08:00-09:00 arası en yüksek düzeyde iken, akşam saat 22:00-24:00 arası en düşük düzeyde salgılanır. Plazmadaki ACTH düzeyi kortizole paralel bir seyir gösterir. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin ACTH salgısı üzerindeki negatif feedback inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritim gösterir. Bu ilaçlar

kortizol sentezinin en hızlı olduğu sabahın erken saatlerinde verilirse, sentezi en az derecede inhibe ederler (73).



Şekil 8: Glikokortikoid sentezinin düzenlenmesi (68)

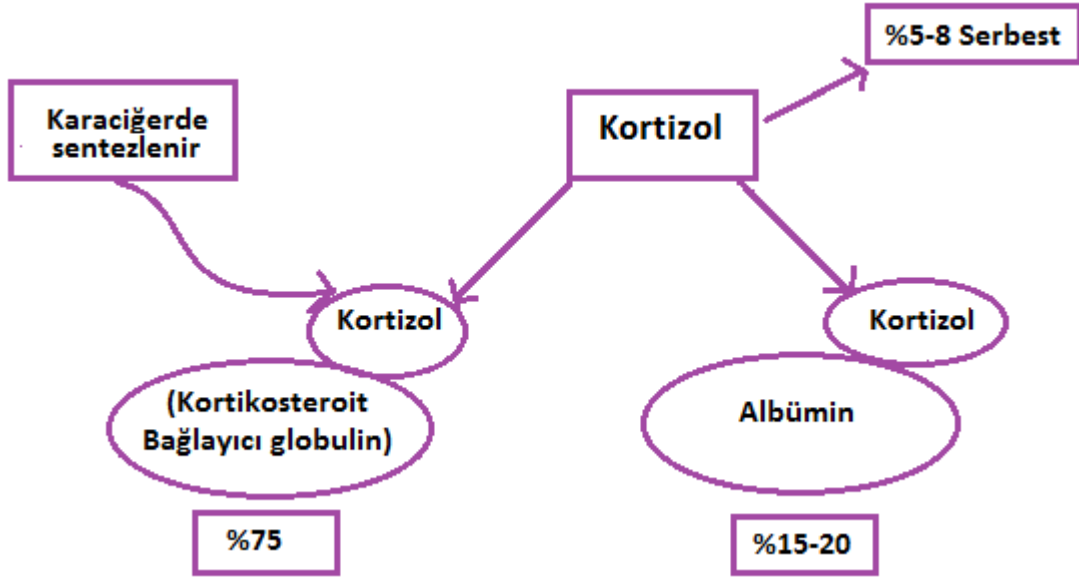
7.6.3 Adrenal Steroitlerin Taşınması

Kortikosteroidler suda çözünmezler. Taşıyıcı proteine bağlanarak taşınırlar. Taşıyıcı protein, hormonu yıkımdan korumakla beraber hormonlar için depo görevi görürler. Plazma kortizolünün yaklaşık %80'i kortikosteroid bağlayıcı globulin (KBG) adındaki özel bir a₂- globuline bağlı durumdadır. %10'u ise albumine bağlanır. Geri kalan %10'luk serbest fraksiyon ise biyolojik aktiviteden sorumludur (74,75).



Prednizolon da kortizol gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken, metilprednizolon ve deksametazon KBG'e daha düşük afinite gösterirler. Gebelik, östrojen tedavisi, diyabet, hipertiroidi gibi durumlar kanda traskortin ve total

kortizol düzeyini yükseltir. Prednizolon da kortizol gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken, metilprednizolon ve deksametazon KBG’ e daha düşük afinite gösterirler. Gebelik, östrojen tedavisi, diyabet, hipertiroidi gibi durumlar kanda transkortin düzeyini ve total kortizol düzeyini yükseltir. Fakat serbest kortizol düzeyi pek artmaz. Nefrotik hastalık tablosu, karaciğer yetersizliği gibi hipoproteinemiye sebep olan durumlar ve hipotiroidi transkortinin azalmasına sebep olur (73,76).



Şeki1 9: Adrenal steroidlerin taşınması (68).

7.6.4 Farmakokinetik ve Etki Mekanizması

Ağızdan alındıktan 2-8 saat sonra maksimum kan düzeylerine ulaşırlar. Plazma yarı ömürleri yaklaşık 90 ile 180 dakika arasındadır. Ağızdan genellikle günde iki kez alınırlar. Günlük dozun üçte ikisinin sabah kalan dozun da öğleden sonra veya akşam verilmesi önerilir. Bunun iki nedeni vardır; birincisi sabah erken saatlerde ACTH salgılanma hızının yüksek olması ve bu nedenle ACTH salgılanmasındaki istenmeyen azalmanın boyutlarının daha düşük olmasıdır, ikincisi ise plazma glukortikoid düzeyindeki doğal gün içi ritmi taklit eden ilaç plazma profilini oluşturması ile ilgilidir. Günlük doz sabah bir kez de verilebilir. Gün aşırı uygulamalarda iki günlük doz sabahları bir defada verilebilir (64,75). Sentetik kortikosteroidler doğal kortikosteroidler gibi benzer yollardan karaciğerde metabolize edilirler. Karaciğer hastalıklarında yarılanma ömürleri belirgin şekilde uzar. Metabolitler böbreklerden atılır. Kortizon

karaciğerde hidrokortizona indirgenir. Prednizon, prednizolona indirgenir.

Rifampin ve fenitoin gibi mikrozomal enzimleri indükleyici ilaçlar inaktivasyon hızlarını arttırarak etkinliklerini azaltırken, makrolidler glikokortikoidlerin özellikle metilprednizolonun yıkılmasını inhibe ederler. Sentetik glukokortikoidler, doğal kortikosteroidler gibi plazmada büyük ölçüde transkordine bağlanırlar. Transkortinin kortikosteroidlere afinitesi fazla, ancak plazmadaki miktarı ve bağlama kapasitesi düşüktür. Yüksek dozlarda ilaç uygulanmasında transkortin doyurulur ve serbest fraksiyonun oranı artar. Ayrıca ilaca göre değişmekle beraber albümine de bağlanırlar. Bu nedenle plazma albümin düzeyi düşük olanlar, glikokortikoid ilaçlara daha duyarlıdır (77).

İkincil ulak sistemi olmaksızın, doğrudan hücre içine girer ve nükleus üzerindeki reseptörlerine bağlanarak oluşan hormon reseptör kompleksi DNA üzerinde doğrudan transkripsiyonu arttırıcı etki oluşturur. m-RNA sentezini arttırarak özgül enzim ve proteinlerin sentezini sağlarlar.

Serbest formdaki kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranından difüzyonla içeriye girerek, sitoplazmik kortikosteroid reseptörlere bağlanırlar (77,78). Kortikosteroid-reseptör kompleksi konformasyonel değişikliğe uğrar ve stoplazmadan ayrılarak nükleusa doğru hareket eder. Nukleusta kromatinin spesifik bölgesine reversibl olarak bağlanır. Bu olay, çeşitli enzim veya proteinleri kodlayan mRNA üretimiyle sonuçlanır ve hormonal etkiler ortaya çıkar (78,79).

7.6.5 Metilprednizolon: Metabolizma ve Atılım

Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal sentetik halidir. Dokulara penetrasyonu fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir. Metilprednizolon orta etki süreli glikokortikoid ilaçlardandır ve dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Glikokortikoid reseptör (GR)'e bağlanmak suretiyle etki gösterir ki bu reseptör, üç temel bölümden oluşan 777 aminoasitli sitoplazmik bir proteindir. Transaktivasyon aktivitesi olan amino ucu modülasyon bölgesini, DNA heliksi ile ilişkiyi sağlayan iki çinko parmağından oluşan uç DNA bağlanma bölgesini ve karboksiterminal uçta hormon bağlanma bölgesini oluşturur (64).

Metilprednizolon i.m. veya i.v. enjeksiyon veya i.v. infüzyon yolu ile kullanılır. Antiödematöz, antialerjik ve immünsüpresif etkiler diğer başlıca etkileridir. İyatrojenik

Cushing sendromu, psikişik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyona meyil oluşumu, ciltte atrofi, diyabet oluşumu, myopati, halsizlik, büyümenin supresyonu, ödem, hipokalemi ve görme ile ilgili tesirler olmak üzere birçok doza bağımlı yan tesiri vardır. Çocuklarda günlük doz 1-5 mg/kg iken yetişkinlerde 60-120 mg arasındır. Son yıllardaki çalışmalar özellikle şok durumlarında daha yüksek dozlarda kullanılabildiğini göstermektedir. İnflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit (NO) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak metilprednizolonun inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında sayılabilir (74). Metilprednizolon, kortizol ve sentetik analogları gibi ağızdan alındıktan sonra gastrointestinal sistemden (GIS) oldukça iyi absorbe edilirler. Prednizolon yağ dokusu, beyin ve beyin omurilik sıvısı dışındaki dokulara oldukça iyi dağılır. İskelet kaslarınca %60 oranında absorbe edilirler.

Kortikosteroidler esas olarak karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilirler. Az bir kısmı diğer dokularda metabolize olur, bir miktar da serbest kortizol olarak böbrekten atılır. Karaciğerde kortizolün A halkası indirgenir, 3. karbon atomu glukuronik asit ve sülfat ile konjuge edilir. Safraya verilir. % 70'i idrarla, %20'si feçesle, %10'u cilt ile atılır. Steroitlerin konjuge metabolitleri suda çözünen maddelerdir ve böbreklerden atılırlar (73). Prednizonun biyolojik aktif formu prednizolondur. Bu dönüşüm oldukça hızlı bir şekilde karaciğerde gerçekleşir. Plazma doruk konsantrasyonuna 1-2 saat içerisinde ulaşır. Kortizolün plazma yarılanma ömrü 90 dakikadır (78).

7.6.6 Fizyolojik Etkileri

Kortikosteroidlerin etkileri fizyolojik ve farmakolojik olarak tanımlanabilir. Farklı dokulardaki farmakolojik etkileri ile fizyolojik etkileri aynı reseptörler yoluyla olmaktadır. Bu nedenle farmakolojik amaçla kullanılan glikokortikoid türevlerinin terapotik etkilerinin yanında fizyolojik etkileri de olmaktadır.

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri genellikle "permisif" özelliktedir. Yani kendi başlarına etki başlatmaktan ziyade, diğer hormonların çeşitli yapılarda başlatmış oldukları etkileri arttırırlar, bunların daha fazla oluşmasını sağlarlar veya bazı yerlerde ise bu etkileri inhibe ederler.

Glukoz metabolizmasına etkileri ile antiinflamatuvar etkinlik genel olarak

paralellik gösterir. Glikokortikoid olarak sınıflandırılan bazı steroidlerin (kortizol, prednizon) aynı zamanda belirgin mineralokortikoid etkileri de vardır. Bu glikokortikoidlerin verilmesi durumunda klinik olarak sıvı ve elektrolit dengesinde değişiklik olabilir. Ancak aldosteronun belirgin glikokortikoid etkisi yoktur.

Tablo 4: Kortikosteroidlerin relatif potansiyelleri (79,80).

Kortikosteroidlerin Relatif Potansiyelleri				
Yaklaşık Eşdeğer (mg)	Plazma Yarılanma Süresi (T1/2) (dk)	Yaklaşık Relatif Potansiyel		
		Glikokortikoid	Mineralokortikoid (Na tutuş gücü)	Doz
Kısa etkililer				
Kortizol	100	1	1	20
Kortizon	100	1	1	25
Orta etkililer				
Prednizon	200	4	0-0,8	5
Metilprednizon	200	5	0.5	4
Prednizon	200	4	0-0,8	5
Triamnisolon	200	5	0	4
Uzun etkililer				
Deksametazon	225	25-30	0	0.75
Betametazon	225	25-30	0	0.6-075
Deflakort	?	4	?	6
Mineralokortikoidler				
Kortikosteron		0.35	15	-
Fludrokortizon		10	125	-

7.6.7 Kortikosteroidlerin Farmakolojik Etkileri

Karbonhidrat ve protein metabolizması: Glikokortikoidler glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi uyarır. Glikoneogenezde rol alan hormonları açığa çıkarır, periferik insülin direnci ile hücre içine glukoz girişini azaltırlar (insüline zıt etki). Bu etkiler sonucu kan şekeri artar. Kaslarda protein sentezini ve proteinolizisi inhibe eder. Kemik ve mineral metabolizmasına da etki eder (81).

Kortikosteroidlerin karbonhidrat metabolizmasına etkileri nedeniyle kalp ve

beyin gibi glukoza bağımlı dokular açlıktan korunurlar. Karaciğerde aminoasit ve gliserolden glukoz oluşumunu arttırmak. Glukozun glikojen olarak depolanmasını sağlarlar. Glikokortikoidler karaciğer hariç diğer dokularda glukoz kullanımını azaltıp, protein sentezini inhibe ederler (antianabolik etki). Çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere çeşitli dokularda protein yıkımını arttırmak (katabolik etki) (71).

Dokulardan karaciğere aminoasitlerin transferini arttırmak. Bir yandan karaciğerde proteinlerin deamine edilerek glukoza dönüşmelerini arttırarak, diğer yandan ise, üre ve amonyak oluşumunu arttırarak azot dengesini negatifleştirirler (71). Karaciğer hücrelerinde ise, protein sentezini arttırmak. Kortizol yetersizliği protein sentezinde belirgin artışa yol açmaz ancak, yüksek dozda ve uzun süre glikokortikoid tedavi protein metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle çizgili kaslarda protein kaybı, erime ve atrofiye neden olurlar (82). Kortikosteroid eksikliğinde kalp debisinde azalma ve hipokalemi nedeniyle yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve halsizlik görülebilir (74,79).

Yağ metabolizması: Lipolizi aktive edip, glukoneogenez için aminoasit ve gliserol oluşumunu sağlarlar. Bu etkinin oluşması için ortamda insülin bulunması gereklidir (64,84). Kortikosteroidlerin yağ metabolizması üzerindeki etkileri genel olarak iki grupta incelenir:

- 1- Cushing sendromu gibi, hiperkortizolizm tablolarında ortaya çıkan vücut yağ dağılımında neden oldukları değişiklikler.
- 2- Büyüme hormonu ve beta adrenerjik reseptör agonisti ilaçların yağ dokusunda neden oldukları lipolitik etkileri arttırmasıdır. Glikokortikoidler aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda kullanıldıkları durumlarda insülin düzeyini yükseltmeden iştahı arttırmaları nedeniyle lipojenik etkiler de yapabilirler. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucunda vücut yağ dağılımı değişir. Yağ dokusunun, gövdede, ensede, supraklaviküler bölgede birikmesi ile bufalo hörgücü, ay dede yüzü gibi Cushingoid görünüm oluşurken, ekstremitelerdeki cilt altı yağ dokusu azalır (64,74,85).

Santral sinir sistemine etkileri: Glikokortikoidler genellikle hafif eksitator etki yaparak öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinliklerde artış meydana getirirler. Psikoz öyküsü olanlarda psikozun aktivasyonuna neden olurlar. Beyindeki GABA/benzodiazepin reseptör kompleksini etkileyerek konvülsiyon eşikini

düşürürler (85). Kan basıncını, plazma glukoz konsantrasyonunu ve elektrolit dengesini düzenleyerek santral sinir sistemini indirekt olarak etkilerler (73).

Tablo 5: Glikokortikoidlerin bazı metabolik etkileri (70)

Glikokortikoidlerin metabolik etkileri			
Karbonhidrat metabolizması	Yağ metabolizması	Protein metabolizması	Diğer
• Glukoneogenez ↑ • İnsüline zıt etki	• Yüz ve gövdede depolanma (lipojenez) ↑ (Bufalo hörgücü, aydede yüz) • Ekstremitelerde lipoliz ↑ • İnsüline zıt etki	• Yüz ve gövdede depolanma (lipojenez) ↑ (Bufalo hörgücü, aydede yüz) • Protein sentezi ↓	• Antienflamatuvar • İmmünesupresif etki • Zayıf mineralokortikoid etki

Kas iskelet sistemi: Kaslarda güçsüzlük, steroid kullanımına bağlı miyopati, kas kitlesinde azalma, osteoporoz, vertebralarda kompresyon kırıkları, femur ve humerus başının aseptik nekrozu ve uzun kemiklerde patolojik kırıklar görülebilir (83).

Hematopoetik sistem: Kemik iliğinde hemoglobin, alyuvar, polimorf nükleer lökosit ve trombosit yapımını arttırmaları, kan düzeylerini yükseltirler. Kan lökosit düzeyinin yükselmesinde; kemik iliğinde sentezlerinin ve buradan salınımlarının arttırılması yanında, vasküler kompartmandan çıkışın azaltılması ve kandaki yarılanma ömürlerinin uzaması rol oynar. Ancak eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını, dokulara geçişin arttırılması yoluyla azaltırlar. Bu etki hücrelerin üretiminin azaltılmasına değil, kandan dokulara geçişinin arttırılmasına bağlıdır (74,82).

Kardiyovasküler sisteme etki: Noradrenalin Reubtake'ini azaltarak sempatik duyarlılığı arttırmaları. Stres anındaki sempatik aktiviteyi bu şekilde sağlarlar. Bu etkisiyle beraber zayıf mineralokortikoid özelliği nedeniyle hipertansiyona neden olabilir.

Böbrekler, sıvı ve elektrolit dengesi: Mineralokortikoidlerin sıvı ve elektrolit dengesinde önemli rolü vardır. Glukortikoidlerde insanda toplayıcı kanal hücrelerinin

aldosteron reseptörlerini aktive ederek, sodyum ve beraberinde su reabsorbsiyonunu arttırmaları. Ayrıca aynı yerde K ve H kaybını arttırmaları. Ödem ve hipokalemik alkalozu yol açabilirler. Ayrıca böbreklerden kalsiyum ve ürik asit atılımını arttırmaları. Glikokortikoidler permisif etki ile tübül fonksiyonlarını etkiledikleri gibi glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesinde de rol oynarlar. Kortizol eksikliğinde glomerüler filtrasyon hızı azalır, antidiüretik hormon salgılanması artar (82,,84,87).

Kemikler ve kalsiyum metabolizmasındaki etkileri: Kortikosteroidlerin kemik kültür sistemlerine etkisi konsantrasyona ve uygulama süresine bağlı olarak değişir. Yüksek konsantrasyonlardaki kortikosteroidler kollajen ve osteokalsin sentezini ve osteoblastların replikasyonunu doğrudan etkileyerek kemik formasyonunu inhibe ederler (85). D vitaminine antagonist etkileri ile kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltırlar, böbreklerden atılımını ise, arttırmaları (89). Dolayısıyla, PTH düzeylerinde sekonder bir artma oluşturmaları. Osteoklastik aktivite artışı, gerek doğrudan gerekse de PTH salınımının artmasıyla gerçekleşir (74,82).

Gastrointestinal sistem etkileri: Mide asit salgısını arttırmaları. Prostaglandin sentezini azaltarak koruyucu mukus etkinliğini azaltırlar.

Antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki: İmmün hücrelerde glikokortikoidlere yüksek duyarlılıkta reseptörler bulunur. Glikokortikoidlerin immün ve enflamatuvar yanıtları invitro olarak açıklanmış olmasına karşın klinik durum hala tartışmalıdır. Suprafizyolojik dozlarda antiinflamatuvar etkileri gözlenmiştir. Glikokortikoid verilmesi sonrasında dolaşımda lenfositler azalırken, karşıt olarak granülositler dolaşımda artar, enflamatuvar alanlara nötrofil göçü inhibe olur ve lokal enflamatuvar reaksiyon azalır. Makrofaj sekresyonu göçü inhibe edici faktör tarafından inhibe olur. Glikokortikoidler eozonofil apoptozunu uyarır (81,89).

Glikokortikoidler yüksek dozlarda akut inflamasyonu ve özellikle de kronik inflamasyonu inhibe ederler. İnflamasyonun ortak makroskopik özelliklerini oluşturan (şişme, ödem, kızarma, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon bozulması) ortadan kaldırırlar. İnflamasyonun erken histolojik belirtileri (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerin proliferasyonu, kollojen birikmesi ve nedbeleşme gibi) inhibe ederler.

Tablo 6: Glikokortikoidlerin başlıca anti-enflamatuvar etkileri (74)

Glikokortikoidlerin Başlıca Anti-Enflamatuvar Etkileri	
Antienflamatuvar etki	Ayrıntı
Proinflamatuvar sitokin üretimi	➤ IL-2,IL-3,IL-4(?),IL-5;IFN-γ,GM-CSF sentezi inhibisyonu ➤ IL-1,TNF-α,IL-6,IL-8,IL-12,MIF sentezi ➤ IL-8 sentezi inhibisyonu
Anti-enflamatuvar sitokin üretimi	➤ IL-10, TGF-β, IL-1 reseptör antagonistleri sentezinde artma
Enflamatuvar mediyatör ekspresyonu	➤ Çözünebilir PLA2 inhibisyonu, COX-2 ve NOS sentezini baskılar
Apoptozis	➤ Eosinofil ve olgun T lenfositleri apoptozu aktivasyonu

Glikokortikoidler yüksek dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında sitokinler tarafından sağlanan iletişimi; otokrin, parakrin, endokrin nitelikte, görevleri olan bu faktörlerin üretimlerini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek üzere bozarlar. İmmünsüpresif etkileri monosit makrofaj ve endotel hücrelerinin aktive edilmesi ve sitokin salgılanmasının inhibisyonuna dayanır. Glikokortikoidler esas olarak T lenfositlerin rol aldığı hücrel immün yanıtı baskırlar. Kanda dolaşan T lenfositlerin sayısını azaltırlar. Hücrel immün yanıt üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlara transplantın reddini önlemek için yüksek dozda uygulanırlar (82,90).

7.6.8 Kortikosteroidlerin Klinikte Kullanım Alanları

A. Replasman Tedavisi Olarak Kullanım: Konjenital adrenal hiperplazi ve adrenal korteks yetmezliklerinde kullanılır. Glikokortikoid/mineralokortikoid etkinlik dengesi uygun olan hidrokortizon ve kortizon tercih edilir. Plazma glikokortikoid

hormon düzeyinde, fizyolojik gün içi ritmi taklit etmek için günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir (74).

B. Endokrin Hastalıklar Dışında Kullanım: Bu durumlarda genellikle antiinflamatuvar, antiallerjik, immüsupresif etkileri ve hematopoetik sistem üzerine etkileri nedeniyle kullanılırlar. Mineralokortikoid etkisi çok az olan sentetik glikokortikoidler tercih edilir. Glikokortikoid dozu pratik nedenlerle prednizon üzerinden verilir. Prednizon yerine ona eşdeğer dozda diğer glukortikoidler de kullanılabilirler. Glikokortikoidler bu hastalıkların bir kısmında ilk tercih edilecek ilaçlar değildir. Diğer ilaçlara yanıt alınamayan durumlarda kullanılırlar.

7.6.9 Glikokortikoid Tedavisinin Yan Etkileri

Steroidlerin bütün sistemleri kapsayan yan etkileri mevcuttur. Fizyolojik konsantrasyonların üzerindeki glikokortikoid uygulamaları, uygulama süresi ve total doza bağlı olarak bir takım yan etkilere neden olur.

1. Osteoporoz: Kortikosteroid tedavi ile birlikteki kemik kaybı temelde trabeküler kemiği etkiler. Bu yan etkinin şiddeti diğer yan etkilerle paralellik gösterir. Lomber omurgadaki kayıp sırasıyla proksimal femur ve distal radiustakinden daha fazladır (79,85). Osteoporozun şiddeti doz ve kortikosteroid uygulama süresi ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte 7,5 mg/günün üzerindeki dozlarda tüm hastalarda kemik kitlesinde kaybın gelişebileceği bildirilmektedir (79,85,91)

2. Osteonekroz: Kronik olarak suprafizyolojik dozlardaki kortikosteroid uygulamaları kemiğin epifiziel ve metadiafizial kısımlarında infarktlara neden olabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir (85).

3. Miyopati: Miyalji ve kas güçsüzlüğü gelişimi, kortikosteroidlerin diğer yan etkilerine özellikle de osteoporoz gelişimine paralellik gösterir. Ancak miyopati gelişiminin doz ile çok yakın bir ilişkisi gösterilememiştir. Miyopati pelvik kaslarda en şiddetli iken omuz kuşağı ve distal bölgeleri daha az etkilemektedir. Miyopatik değişiklikler kortikosteroid dozunun azaltılması ile geri döner (92).

4. Büyümenin İnhibisyonu: Glikokortikoidler, anerobik veya aerobik mekanizmalar aracılığıyla doğrudan epifiz metabolizmasını etkiler. Düzenli olarak, 3-5 mg/gün veya 0,4 mg/kg dozlarda bile kemik büyümesinin etkilendiği de öne sürülmüştür (93).

5. Enfeksiyon: Enfeksiyon riski kortikosteroid tedavisinin süresine ve dozuna bağlı olarak değişir. Doğal olarak fizyolojik dozlar (18-20 mg kortizol veya 5 mg/gün prednison) konakçının koruyucu mekanizmasını bozmaz. Kortikosteroidlerin gün içerisinde birden fazla dozlarda uygulanması, konakçının savunma mekanizmasını en fazla baskılamaktadır. Günlük sabah tek doz veya gün aşırı uygulamanın daha az inhibitör etkiye neden olduğu bilinmektedir. 40 mg/gün prednison 14 günden daha az uygulanmışsa enfeksiyon riskinde artma olmadığı bildirilmiştir. Ancak total kümülatif doz 700 mg'dan fazla ise enfeksiyon riskinde progresif bir artış olduğu gözlenmiştir (70). Hastalar başta mikobakteri, toksoplazma veya mantar enfeksiyonları açısından risk altındadır.

6. Göz Komplikasyonları: Katarakt, glikokortikoid tedavisinin doza ve uygulama süresine bağlı olarak gelişebilen bir komplikasyondur. Topikal glikokortikoid tedavisi sıklıkla normal gözde intraoküler basıncı artırır. Glokomlu hastalarda ise, intraoküler hipertansiyon atağına neden olabilir (74).

7. Adrenal Yetmezlik: Fizyolojik dozun üzerinde uygulanan kortikosteroidler, HHA aksı suprese ederler ve adrenokortikal atrofi ve beraberinde sekonder adrenal yetmezlik gelişebilir. Tedavi birden sonlandırılırsa hipotansiyon, hipoglisemi, halsizlik, bulantı, kusma gibi akut adrenal korteks yetmezlik belirtileri ortaya çıkabilir. Nadiren olmakla birlikte kollaps ve koma görülebilir. Atrofi fazla değilse, belirtiler spontan olarak değil ancak, enfeksiyon, travma, cerrahi girişim gibi stres durumlarında ortaya çıkabilir. Buna relatif hipoadrenalizm denir (74).

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın deneysel kısmı, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Birimi'nde, değerlendirme kısmı ise, Neuroscience Araştırma Birimi'nde yapılarak, çalışma, Temmuz 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Çalışma öncesinde Uluslararası Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınmış (26.05.2011/05), hayvan bakımı ve kullanımında da bu deklarasyonda bildirilen kurallara uyulmuştur.

Çalışmamız, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Destekleme Başkanlığı'nca 2011-TF-U025 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Deney Hayvanı

Bu çalışmada, başlangıç ağırlıkları 280-310 gr arasında değişen Wistar-Albino ırkı, 33 dişi sıçan kullanıldı. Bu hayvanlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlandı.

Deney hayvanları 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık ışık ritminde ve oda koşullarında barındırıldı. Standart plastik kafeslerde ve her kafeste 3'er veya 4'er hayvan olacak şekilde barındırıldı. Ad libitum olarak beslenmeye tabi tutulan deneklere standart rat pelet yemi ve çeşme suyu verildi. Başka ilave yem ve antibiyotik kullanılmadı. Çalışma süresince sıçanların bulunduğu odanın sıcaklığı 23 ± 1 °C'de tutuldu.

Çalışma Planı ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlar, 3'ü çalışma ve 2'si kontrol grupları olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

1. Grup T; teofilin verilen grup (n=7)
2. Grup M; metilprednizolon verilen grup (n=7)
3. Grup T+M; teofilin + 2mg/kg i.p., metilprednizolon verilen grup (n=7)
4. Grup K; serum fizyolojik verilen grup (n=7)
5. Grup SK; hiçbir uygulama yapılmayan kontrol (sham) grubu (n=5).

Çalışma gruplarına ilaçların verilmesi

Deneklere verilen ilaç dozları literatürle uyumlu olarak aşağıdaki gibi düzenlendi

1- Grup T: 1. gün sabah 5mg/kg/gün teofilin (% 5 dekstrozu çözeltisinde, 200 mg/100 ml, Eczacıbaşı- Baxter) yükleme dozu intraperitoneal verildikten sonra, akşam 1mg/kg teofilin idame dozu, 2. günden itibaren günde 2 defa 1mg/kg teofilin intraperitoneal yapılarak, 7 güne tamamlandı.

2- Grup M: 7 gün boyunca günde 2 kez, intraperitoneal, 2mg/kg metilprednizolon (40 mg Flakon, Eczacıbaşı) yapıldı.

3- Grup T+M: 1. gün sabah intraperitoneal 5mg/kg/gün teofilin yükleme dozu + metilprednizolon 2mg/kg, akşam teofilin 1mg/kg/gün idame dozu + metilprednizolon 2mg/kg yapıldı. 2. günden itibaren günde 2 defa intraperitoneal teofilin 1mg/kg + metilprednizolon 2mg/kg yapılarak 7 güne tamamlandı.

4- Grup K: 7 gün süre ile günde 2 kez 1ml serum fizyolojik intraperitoneal verildi.

5- Grup SK: Bu gruba herhangi bir ilaç verilmedi (Sham Grubu).

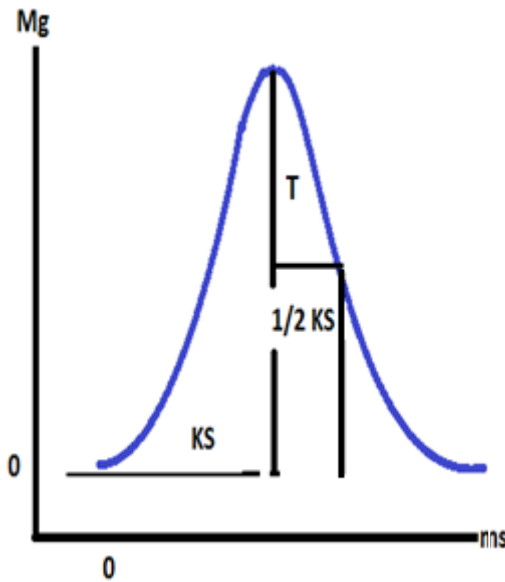
Deneklere verilen ilaç ve sıvıların volümleri gruplarda eşit tutuldu. Tüm gruplardaki denekler, sekizinci gün kurban edilmek suretiyle cerrahi işleme geçildi.

Sıçanlar, 50mg/kg ketamin ile anestezize edildikten sonra servikal dislokasyon ile kurban edildi. Diyafragma preparatlarının disseksiyonu, W.L.M. Perry tarafından önerilen yöntemle, batından girilerek yapıldı (94). Diyafragma kası, tabanı parafin kaplı Krebs (litrede mM olarak; 113 NaCl, 4, 7 KCl, 1, 2 MgSO₄, 7 H₂O, 1, 9 CaCl₂, 2 H₂O, 1, 2 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 11,5 Glikoz ve pH 7,4) solüsyonu bulunan petri kaplarına yayılarak tespit edildi. Sıçanların diyafragma kaslarının ventral-kostal bölgelerinden, kasa herhangi bir hasar verilmeden 0,053±0,005 g ağırlığında ve 1,7±0,1 cm uzunluğunda kas şeritleri çıkarıldı. Her bir sıçan diyafragmasından, biyomekanik parametreler için sol hemidiyafragmadan iki şerit elde edildi. Histopatolojik değerlendirme için ise, sağ hemidiyafragma diseke edilerek %10 nötral tamponlanmış formaldehit içerisinde konuldu.

Biyomekanik Parametrelerin Ölçülmesi

Yukarıda tarif edilen yöntemle hızlı bir şekilde çıkarılan diyafragma kası, önceden gazlanmış (%95 O₂ ve % 5 CO₂) Krebs solüsyonu içerisinde alındı. Preparat

çelik elektrotlar arasına uygun şekilde yerleştirildi ve banyo sıcaklığı 37°C’ de sabit tutulan krebs çözeltisi içeren izole organ banyosuna asıldı. Banyo sıvısı devamlı %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımına maruz bırakıldı. Bütün gruplara ait diyafragma kasları, optimum boyları bulunduktan sonra, hazırlık dönemi boyunca 0,5 ms süreli 0,1 Hz frekanslı (15-20 V luk) kare pulslarla 10 dakika süresince supramaksimal olarak direkt uyarıldı. Her gruptaki diyafragma kasları önce tek supramaksimal kare pulslarla direkt uyarılarak izometrik sarsı kasılmaları kaydedildi. Bilgisayara kayıtlanan sarsı eğrilerinden, program aracılığı ile sarsı kasılma kuvveti (Ps), kasılma süresi (KS) ve yarı-gevşeme süresi ($\frac{1}{2}$ KS) parametreleri belirlendi. Eğrilerden; aynı zamanda kasılma ve gevşeme hızlarının parametreleri hesaplandı (Şekil 11).



Kasılma kuvveti (mg): Kontraksiyonun başladığı an ile tepe noktası arasındaki miligram olarak farktır.

Kasılma Hızı (+dp/dt) (mg/ms): Kontraksiyonun başladığı andan maksimum kasılmanın olduğu tepe noktasına varış hızı.

Gevşeme Hızı (-dp/dt): Kontraksiyonun tepe kısmından tam gevşemenin olduğu yere varış hızı.

Kasılma süresiKS (ms): Gerimin başladığı andan maksimum gerimin olduğu tepe noktasına kadar geçen süre.

Yarı -gevşeme süresi-1/2 KS (ms): Maksimum gerimden, gevşemenin tamamının, yarısı için geçen süre.

Şekil 10: İzometrik sarsı parametreleri (T: Kasılma kuvveti (mg), KS: Kasılma süresi (ms), $\frac{1}{2}$ KS: Yarı -gevşeme süresi (ms)).

Kayıt ve Gözlem Sistemi

Diyafragma kas preparatlarının uyarılma ve kasılmalarının kayıtlanmasında Biopac MP36 Data Acquisition System (Kaliforniya, ABD), MAY organ banyosu (WBC3044), Tissue Bath Workstation Stand (IOBS99), Force Displacement Transducer (FDT05), Water Bath Circulator, NERVE 1, Nerve Conduction Chamber kullanıldı. Kayıt ve gözlem sisteminin fotoğrafı ve diyagramı Şekil 11, 12’te gösterildi. Biopac Student Lab Pro v.3.6.7 programı ile veriler kayıtlandı ve analiz edildi.



a



b

Şekil 11 a, b: Biyomekanik parametreler ölçüm ve kayıt sistemi

Diyafragma Kas Örneklerinin Histolojik Değerlendirilmesi

Diyafragma kas dokusu, ışık mikroskop takibi için %10 nötral tamponlanmış formaldehit içinde tespit edilerek rutin takip işlemlerinden geçirildi. Parafin bloklara gömülen dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize edilerek Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandıktan sonra Zeiss Axioskop 40 (Germany) mikroskobu ve 10' luk objektif ile değerlendirildi.



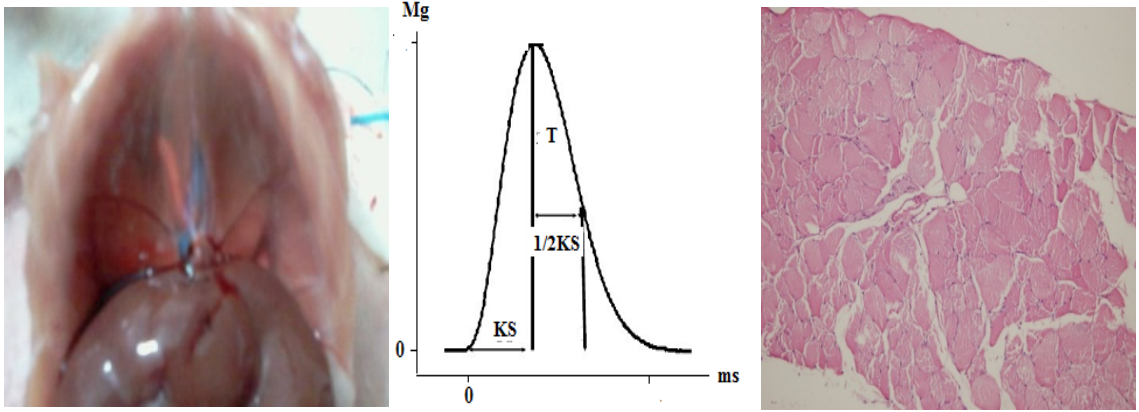
a: Laboratuvarın kurulması.



b: Gruplarının oluşturulması



c: İlaçların verilmesi ve bakım



d: Diyafragma preperatlarının alınması

e: Biyomekanik inceleme

f: Histopatolojik inceleme

Şekil 12 (a,b,c,d,e,f): Deney süresince yapılan işlemlerin çizelgesi (Laboratuvarın kurulması, b- Deney gruplarının oluşturulması, c- Gruplara planlanan ilaçların verilmesi ve bakım. d- Diyafragma preperatlarının alınması, e- Biyomekanik inceleme, f- Histopatolojik inceleme).

İstatistik Analiz

Bütün değerler ortalama $\pm$ SEM (Standard Error of Mean) olarak verildi. Gruplardaki veri sayısı n:7'dir. Her gruptaki veri dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Değişkenlerimizi etkileyen faktör sayısı 3 olduğundan, Univariate multifaktöriyel ANOVA ve 2-way ANOVA kullanıldı. . Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Post-Hoc Tukey-HSD testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Histopatolojik değerlendirmede, üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler; medyan, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından, gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla, Kruskal Wallis testi yapıldı. Kruskal Wallis testini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik önemlilik düzeyi % 5 ($p<0,05$) olarak alındı ve hesaplamalar SPSS (ver:13) istatistik paket programı aracılığı ile yapıldı.

9. BULGULAR

9.1. Biyomekanik Bulgular

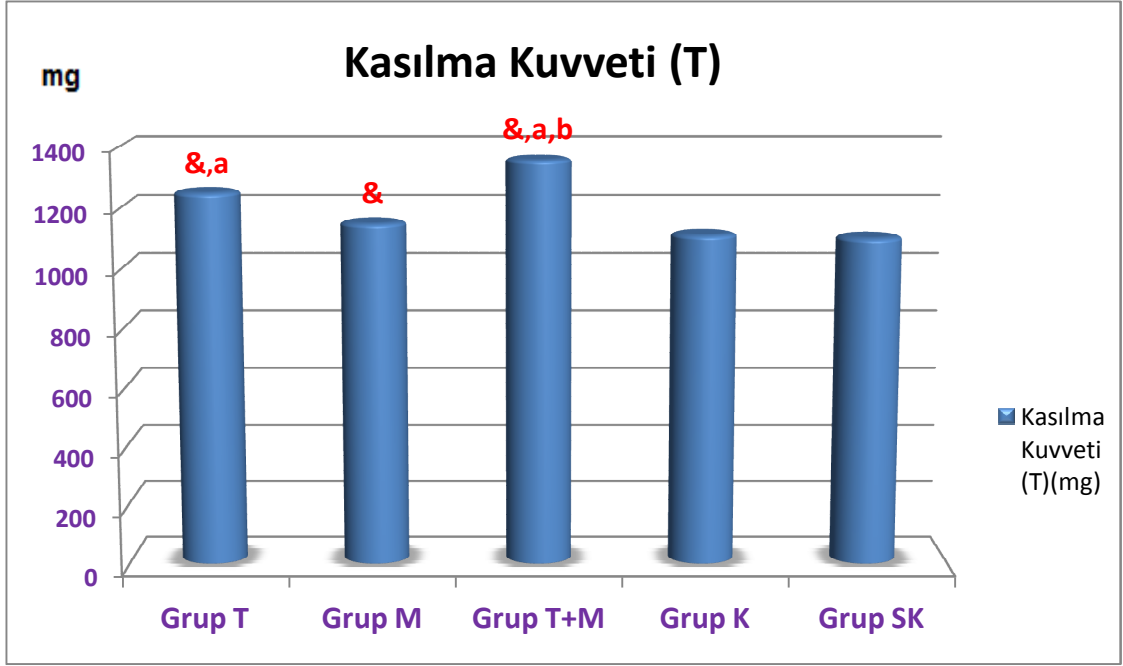
Deney gruplarındaki sıçan diyafragma kasının izometrik kasılma eğrileri; kasılma kuvveti (T), kasılma hızı ($+dp/dt$), gevşeme hızı ($-dp/dt$), kasılma süresi (KS), yarı gevşeme süresi ($1/2KS$) Tablo 9’da verilmiştir. İzometrik sarsı kasılma parametreleri Tablo 9 ve 10’da verilmiştir.

İzometrik Sarsı Kuvveti

Grupların izometrik kasılma parametreleri Tablo 9 ve Grafik 1’de gösterilmiştir. Teofilin ilacı uygulanmış grubun kasılma kuvveti, Grup M, Grup K ve Sham Grubu’nun kasılma kuvveti’ne göre anlamlı artmıştır ($p<0,05$). Sham ve Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, Grup M’nin kasılma kuvveti anlamlı artmıştır ($p<0,05$). Grup T+M’nin kasılma kuvvetinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise, Grup T+M’nin kasılma kuvveti, Grup T, Grup M, Grup K ve Sham Grubu’na göre anlamlı artmıştır ($p<0,05$). Kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, Sham grubu ile izotonik kontrol grubunun kasılma kuvveti arasındaki fark anlamsızdır ($p<0,05$).

Tablo 7: Grupların diyafragma kasına ait izometrik kasılma parametreleri
(Ort.± SEM)

Deney Grupları	Kasılma Kuvveti (T) (mg)	Kasılma Hızı (+dp/dt) (mg/ms)	Gevşeme Hızı (-dp/dt) mg/ms)
1-Grup T	1250±15,4 ^{&,a}	8.1±0,42 [#]	9.6±0,4 ^{*,c,d}
2-Grup M	1150,5±43,7 ^{&}	7,8±0,4 [#]	8.5±0,25 [*]
3-Grup T+M	1360,6±50.2 ^{&,a,b}	7.7±0,33 [#]	7,1±0,2 [*]
4-Grup K	1110.3±14.5	8.4±0.6	5.6±0.4
5-Grup SK	1100.5±32.4	8.9±0,5	5.3±0.3
Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon, Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu. &,#,*,a,b,c: Gruplar arası farklılıkları göstermektedir. &: Kasılma kuvveti için, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05), #: Kasılma hızı, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05), *: Gevşeme hızı, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05). a: Kasılma kuvveti, Grup T ve Grup T+M'nin, Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05), b: Kasılma kuvveti, Grup T+M'nin, Grup T'ye 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05), c: Gevşeme hızı, Grup T'nin Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05). ^d: Grup T'nin, Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı (p<0,05).			



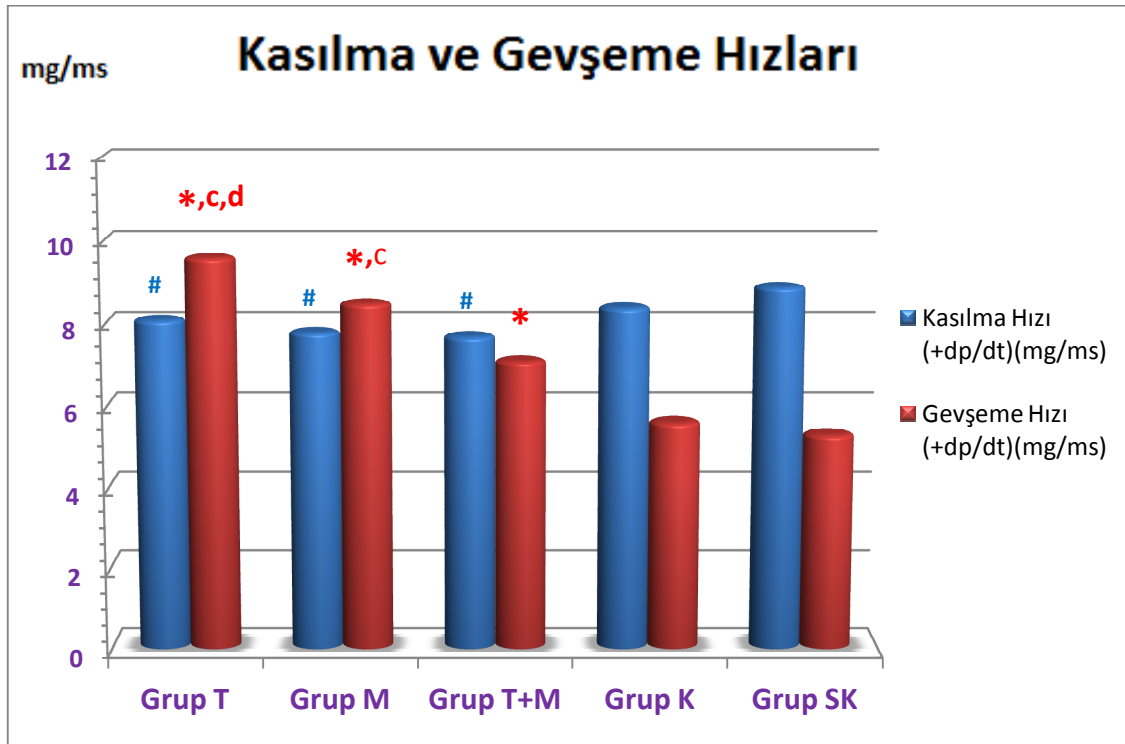
Grafik 1: Kasılma kuvvetinin (T) grafiksel değişimi (Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon, Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu. &,a,b: Gruplar arası farklılıkları göstermektedir. &: Kasılma kuvveti, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), a: Kasılma kuvveti, Grup T ve T+M'nin, Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), b: Kasılma kuvveti, Grup T+M'nin, Grup T'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$). Veriler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Sarsı Kasılma Hızı

Grupların sarsı kasılma hızları Tablo 8 ve Grafik 2'de verilmiştir. Grup T'nin kasılma hızı, Grup K ve SK'ya göre anlamlı, Grup M ve Grup T+M'nin kasılma hızlarına göre ise anlamsız bulunmuştur ($p<0,05$). Grup M'nin kasılma hızı, Grup K ve Sham grubunun kasılma hızına göre anlamlı, Grup T+M'nin kasılma hızına göre ise anlamsız bulunmuştur ($p<0,05$). Sham grubunun kasılma hızı, Grup K'nın kasılma hızına göre anlamsızdır ($p=0.00$).

Gevşeme Hızı

Grupların gevşeme hızları Tablo 8 ve Grafik 2 de'da verilmiştir. Grup T'nin gevşeme hızı, Grup M, Grup T+M, Grup K ve Sham Grubuna göre anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup M'nin gevşeme hızı, Grup K ve Sham Grubu'nun gevşeme hızına göre anlamlı, Grup T+M'ye göre ise anlamsız bulunmuştur ($p<0,05$). Grup T+M'nin gevşeme hızı Grup K ve Sham Grubunun 'nın gevşeme hızına göre anlamlı artmıştır ($p<0,05$). Kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, Grup K'nin gevşeme hızı, Grup SK'nin gevşeme hızına göre anlamsızdır ($p<0,05$).



Grafik 2: Grupların kasılma ve gevşeme hızlarının grafiği. (Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon, Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu).). *,^{c,d}: Gruplar arası farklılıkları göstermektedir. *: Gevşeme hızı, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), ^c: Grup M'nin Grup T+M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$). ^d: Grup M'nin Grup K'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$). Veriler Tablo 8'da gösterilmiştir.

İzometrik Kasılma Süresi

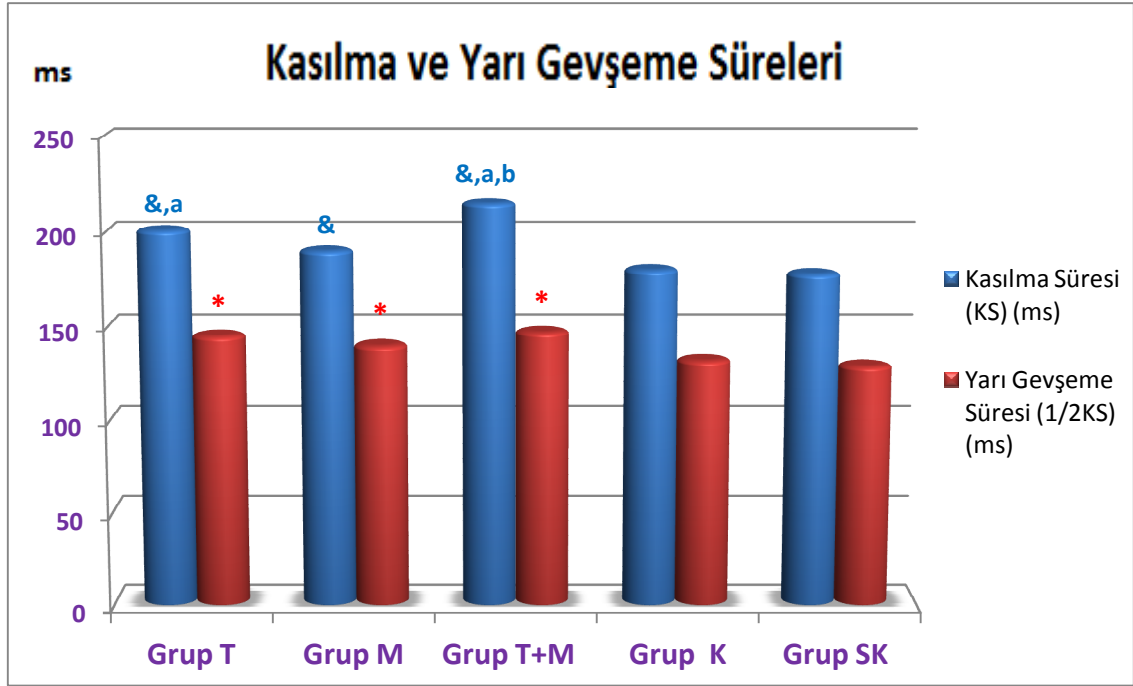
Grupların izometrik kasılma süreleri Tablo 9 ile Grafik 3'te verilmiştir. Grup T'nin kasılma süresi, Grup M, Grup K ve Sham Grubu'na göre anlamlıdır ($p<0,05$). M grubunun kasılma süresi, Grup K ve Sham Grubuna göre anlamlı, ($p<0,05$). Grup T+M'nin kasılma süresi, Grup T, Grup M, Grup K ve Sham Grubuna göre anlamlı ($p<0,05$).

Tablo 8: Grupların diyafragma kasına ait izometrik kasılma süreleri
(Ort.± SEM)

Deney Grupları (N=33)	Kasılma Süresi (KS) (ms)	Yarı Gevşeme Süresi (1/2KS) (ms)
1. Grup T	201,3±9,4 ^{&,a}	145,6±7,9*
2. Grup M	190,4±7,9 ^{&}	140,8±2,9*
3. Grup T+M	215,2±9,3 ^{&,a,b}	147,6±8,4*
4. Grup K	180,1±5,6	132,5±3,2
5. Grup SK	178,4±4,4	129,5±4,4
Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon, Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu. ^{&,* ,a,b} : Gruplar arası farklılıkları göstermektedir. ^{&} : Kasılma süresi, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), *: Yarı gevşeme süresi, kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$). ^a : Kasılma süresi, Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), ^b : Kasılma süresi, Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$).		

Yarı Gevşeme Süreleri

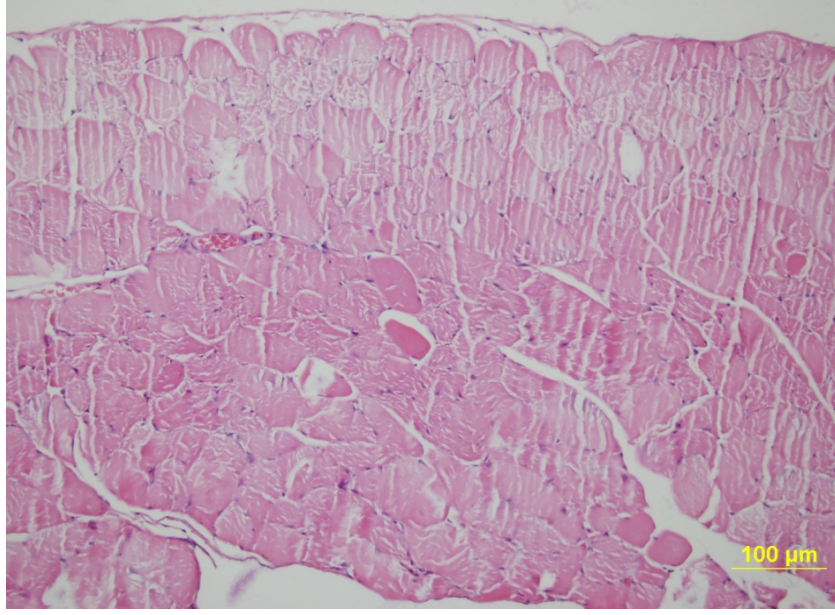
Grupların yarı gevşeme süreleri (1/2 KS) Tablo 9 ve Grafik 3'te verilmiştir. Grup K ve Sham Grubu'na göre, Grup T, Grup M ve Grup T+M'nin 1/2 KS'nin uzaması anlamlıdır ($p<0,05$). Grup T'nin 1/2 KS, Grup M ve Grup T+M ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0,05$). Grup T+M'nin 1/2 KS, Grup M ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır ($p<0,05$). Sham Grubu ile Grup K'nın 1/2 KS'leri karşılaştırıldığında fark anlamsızdır ($p<0,05$).



Grafik 3: Grupların kasılma ve yarı gevşeme sürelerinin grafiği (Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon, Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu). &,* ,a,b: Gruplar arası farklılıkları göstermektedir. &: Kasılma süresi, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), *: Yarı gevşeme süresi, Grup T, M, T+M'nin kontrol grubuna 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$). ^a: Kasılma süresi, Grup T, T+M'nin Grup M'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$), ^b: Kasılma süresi, Grup T+M'nin Grup T'ye 0,05 düzeyinde anlamlı ($p<0,05$).

9.2 Histolojik Bulgular

Grupların histopatolojik verileri Tablo 10'da verilmiştir. Gruplar arasında, çekirdek yapısı, çekirdek yerleşimi, serozal yapı, hücre infiltrasyonu, atrofi ve kalınlaşma açısından fark yoktu ($p<0,05$).



Şekil 13: Normal diyafragma kasının histolojik görüntüsü.

Tablo 9: Histolojik verilerin değerlendirilmesi.

	Grup T	Grup M	Grup T+M	Grup K (İzotonik)	Grup Sham
Çekirdek yapısı Normal: 1 Deforme: 2	1	1	1	1	1
Çekirdek yerleşimi Stoplazmanın periferinde: 1 Stoplazmanın merkezinde: 2	1	1	1	1	1
Serozal yapı Belirgin: 1 Belirgin değil: 2	1	1	1	1	1
Hücre infiltrasyonu Yok: 1 Var: 2	1	1	1	1	1
Atrofi Yok: 1 Var: 2	1	1	1	1	1
Kalınlaşma Yok: 1 Var: 2	1	1	1	1	1

Grup T: Teofilin, Grup M: Metilprednizolon, Grup T+M: Teofilin+Metilprednizolon
Grup K: İzotonik kontrol grubu, Grup SK: Sham grubu.

10. TARTIŞMA

Solunum sistemi, kalp gibi hayati öneme sahiptir. Miyokardın pompa arızası dolaşım yetmezliğine neden olurken, benzer şekilde solunum kaslarının yetersizliği ise, solunum yetmezliğine neden olabilir.

Solunum fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan yer, santral sinir sisteminden, periferdeki solunum kaslarının kontraktıl elemanlarına kadar herhangi bir yer olabilir (2,3,4,5). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda solunum yetmezliğinin, solunum sisteminin motor kası olan diyafragma kasına ait patolojilere bağlı gelişebileceğine dikkat çekilmiştir (26). Solunum kaslarının özellikle diyafragmanın yorgunluğu alveoler ventilasyonun bozulmasına ve solunum yetmezliğine sebep olur (5,7,8).

Günümüzde yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması, solunum destek cihazlarını daha sık kullanılır kılmıştır. Bu cihazlara belli bir süre bağlı kalan kişilerde, solunum kaslarının gücünde hissedilir bir azalma olmakta ve solunum sistemini destekleyecek ilaçlara gereksinim de artmaktadır. Bu nedenle günümüzde ilgi, diyafragmatik kontraktiletiyi geliştirmek, yorgunluğu önlemek veya tersine çevirmek için farmakolojik uygulamalara odaklanmıştır. Çalışmamızda solunum sisteminin en önemli kası olan diyafragma kası seçilerek, diyafragma kasını olumsuz etkilediği düşünülen metilperdnizolon (36,92) ile çalışmalarda olumlu etkileri görülen teofilin (36,92,96) ve kombinasyonları kullanıldı.

Diafragma, göğüs ve karın boşluklarını birbirinden ayıran muskuloaponeurotik yapıda kubbe şeklinde bir bölmedir. Solunum hareketlerinin yaklaşık dörtte üçünden sorumlu, en önemli solunum kasıdır (97). İnsan ve sıçan diafragmaları anatomik özellikler, fonksiyon ve kas lif tipi açısından benzer özelliklerde olmaları nedeniyle çalışmamızda sıçan kullanılmıştır (98,99).

Diyafragma kasını etkileyen birçok faktör vardır. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı (36), immobilizasyon, nöromusküler bloker kullanımı, sepsis, kortikosteroid kullanımı (43), uzamış mekanik ventilasyon desteği (96), yaşlanma, şok, iskemi (6,41) diyafragma kas gücünü olumsuz etkilerken, diyafragmada hareket bozukluğu ve atrofi meydana gelmektedir. Teofilin (20,100), aminofilin, N-asetil sistein (26), ekstraselüler Ca^{+} (35), isoproterenol, neostigmin (71) gibi ilaçlar ise, ya kontraksiyon gücünü arttırmakta(74) ya da diyafragma kasındaki kuvvet kaybını önlemektedir (26).

Diyafragma atrofisinin önlenmesinde n-asetil sistein (26), teofilin gibi ilaçlar ile antioksidan (96) maddeler çalışmalarda incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda Teofilin'in solunum sistemi üzerine etkisi araştırılmış ve diyafragmada kasılma gücünü arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu artmanın mekanizması tam açıklanamamıştır (56,101,102). Aminofilin ve kafein gibi metilksantinlerin, insan ve hayvan diyafragmaları kasılma kuvveti-frekans cevap eğrilerinde, terapötik dozlarda, % 15-50 iyileşme yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir (8). Farmakoterapik uygulamalarda, profilaktik Teofilin'in uygulamasının diafragma güçsüzlüğünü önlediği ve diafragmatik yorgunluğu geriye döndürdüğü gösterilmiştir (26,100). Örneğin, deneysel bir çalışmada, izole organ banyo sıvısına teofilin farklı dozlarda (15 ila 75mg/L) kullanılarak, diyafragma kasılması değerlendirilmiştir. Banyo sıvısına 15mg/L teofilin eklenen grupta kas kuvvetinde %1,5 artış görülürken, 60 mg/L teofilin eklenen grupta %35 oranında artış görüşmüştür. Diğer taraftan banyo sıvısına 250 mg/L teofiin eklendiğinde ise, diyafragmanın kontraktıl özelliklerinde anlamlı değişiklik yapmadığı aynı çalışmada belirtilmiştir (100). Kemirgenlerde yapılan in vitro çalışmalarda, Teofilin'in diafragma kasında kasılma gücünü düzelttiği ve yorgunluğa karşı koruyucu etki yapabileceği gösterilmiştir (101,102). Aubier (20)'in, hayvan ve insan izole kas preparatlarında yaptığı çalışmada, Teofilin'in solunum kasları ile diyafragmada kontraktiliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, profilaktik verildiğinde teofilin diyafragma yorgunluğunu önlediği, hatta tersine çevirdiği gösterilmiştir. Gölge ve ark. (103) yaptığı in vitro çalışmada banyo ortamına 1 milimolar (mM) teofilin ilavesi ile kas kuvvetinde her frekansta kas cevabında anlamlı artışlar gözlemlemişlerdir. Teofilin diafragmanın kontraktıl kuvveti üzerine etkisinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada, 100mg/L Teofilin'in, kasılma kuvvetini % 5 (100 Hz) ile % 20 (10 Hz) oranında arttırdığı saptanmıştır(104). Siafakas ve ark. (105) üst karın cerrahisi uygulanan hastalarda aminofilinin 48 saat boyunca infüzyon olarak uygulandıkları çalışmalarda, maksimum solunum kas kuvveti üzerinde aminofilin etkisi araştırılmış, üst karın cerrahisinin inspiratuar ve ekspiratuar kas gücünü azalttığı, aminofilinin ise sadece inspiratuar kas fonksiyonu üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu saptamışlardır. Aubier ve ark. (100), yaptıkları çalışmada, tedavi dozlarında aminofilinin kas kontraktilitesi üzerine olumlu etkisi olduğunu saptadılar. Aminofilin verilmeden önce diafragmada saptanan elektriksel aktivite ile transdiafragmatik basınç arasındaki

ilişkinin aminofilin verilmesinden sonra arttığını, yani aminofilinin, hem diafragma basıncını hem de bunun belirtisi olarak diafragmanın elektriksel aktiviteyi arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca, yorgunluk oluşuktan sonra, aminofilin ile tüm stimülasyon frekansları artmıştır. Bununla, aminofilinin diyafragmanın kasılma gücünü arttırdığını ve yorgunluğa karşı diyafragmayı daha dayanıklı hale getirdiğini belirtmişlerdir (9,100). Çalışmamızda, kasılma kuvveti incelendiğinde, teofilin kullanılan grubun kasılma kuvveti, kontrol grubuna göre %13 oranında artış göstermiştir. Bu artışın muhtemel nedeni, Teofilin'in intraselüler kalsiyum salınımını inhibe etmesine bağlı, stimüle olan katekolamin salınımının kas kuvvetini arttırmış olabileceğidir (59)

Araştırmalarda, glikokortikoidlerin doz ve süreye bağlı olarak diyafragma kasının kasılma gücünde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (107,108,109). Kasılma kuvvetindeki azalma, uyarılma-kasılma çiftleniminde kuvvet oluşumundan sorumlu üç temel proses söz konusudur. Bu prosesler sırası ile; hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu, miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığı ve kalsiyum ile aktive edilmiş maksimal kuvvettir. Bu proseslerden herhangi bir veya birkaçının etkilenmiş olması ile uyarılma-kasılma çiftleniminde değişim ortaya çıkabilmektedir (106). Roland ve ark.(108)'nın sıçanlarda uzun dönem, düşük doz metilprednizolon (MP) (0.2 mg/kg/gün) uygulamasının sıçan diyafragma kasının kontraktıl özellikleri ve morfolojisi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarında, otuz adet sıçana, 6 ay boyunca serum fizyolojik ve MP verilmiş; MP grubunda, izometrik sarsı kuvveti ile maksimal kas gücünde yaklaşık %15 oranında azalma gözlemlenmiştir. Bunun sonucu olarak, uzun süreli düşük doz metilprednizolon kullanımı, diyafram işlevinde belirgin bozukluğa yol açtığını belirtmişlerdir. Bunun muhtemel nedeni, steroidlerin direkt anabolik etkisi ile kas protein, miyofibril ve miyozin protein fraksiyonlarının sentezini arttırması ile açıklanabilir. Ancak bu etki, kısa süreli ve yüksek olmayan dozda kortikosteroid tedavisinden sonra görülmemiştir. Çalışmamızda metilprednizolon grubunun kasılma kuvvetinin kontrol grubuna göre %4 oranında artış olduğu görülmüştür. Bunun muhtemel nedeni çalışmamızda metilprednizolon düşük dozda ve 7 gün süre ile uygulanmasından dolayı kasılma kuvveti üzerine olumsuz etkisi görülmemiştir.

Literatürde, teofilinin kortikosteroidlerle aditif etki yaptığı belirtilmektedir (59). Çalışmamızda da teofilin ve metilprednizolonun kombine kullanımının literatürle benzer şekilde aditif etki yaptığı görülmüştür. Teofilin ile kombine metilprednizolon

verilen grubun kasılma kuvveti, ilginç olarak kontrol grubuna göre %23 oranında artış göstermiştir. Hatta bu artış teofilin grubundan da fazla olmuştur. Teofilin ile kombine metilprednizolon grubunun kasılma kuvveti, teofilin grubu ile kıyaslandığında %9, metilprednizolon grubu ile kıyaslandığında %18 oranında bir artış kaydetmiştir. Bunun muhtemel nedeni Teofilin'in, metilprednizolon grubunda bozulmuş olan Ca^{2+} homeostazını dengelediği, bunun sonucunda aktif çapraz köprü sayısını normale dönüştürerek, kontraktileti düzelttiği, bu şekilde diyafragma ait kasılma kuvvetini arttırmış olmasıdır (106).

Kasılma süresi sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımını, yarı gevşeme süresi ise stoplazmadan Ca^{+2} 'un depolara geri alınmasını yansıtır (106). Teofilin'in kasılma süresi üzerine etkisi ile ilgili, Gölge ve ark. (103) yaptığı in vitro çalışmada, banyo ortamına son konsantrasyonu 1 milimolar (mM) olacak şekilde teofilin ilavesi ile kasılma süresi değişmezken, yarı gevşeme süresi anlamlı uzamıştır. Çalışmamızda teofilin verilen grubun kasılma süresi, kontrol gruba göre %11, metilprednizolon grubuna göre %10 uzamıştır. Yarı gevşeme hızı ise kontrol grubuna göre %11, metilprednizolon grubuna göre %10 uzamıştır. Kasılma gevşeme süresinin uzamasının nedeni muhtemelen hücre zarının iyon iletkenliklerini düşürerek, spesifik Ca^{+2} ATPaz aktivitesini zayıflatması sonucu Ca^{+2} reuptake'ini azaltması ve kalsiyum iyonlarının flementlere bağlanma süreçlerini uzatmasına bağlıdır.

Dekhuijzen ve ark. (110). 4 hafta boyunca, günlük 1,0 mg/kg triamsinolon ile prednisolonun 2 farklı dozda (1.25 ve 5 mg/kg) kullanıldığı çalışmalarında, triamsinolon grubunda solunum ve periferik kaslarda şiddetli kas erimesi görülürken, kontrol ve iki prednizolon grubunda bu durum benzer bulunmuştur. Triamsinolon'un kas gücü ve kuvvet- frekans ilişkisinde azalmaya sebep olduğu, 5 mg/kg prednizolonun verildiği grupta, diyafragmanın kasılma özellikleri bakımından, kasılma süresi ile yarı gevşeme süresinde anlamlı değişikliğe neden olmadığını tespit etmişlerdir. Kortikosteroidlerin sıçan diyafragma kasının kontraktıl özellikleri üzerine etkileri incelendiğinde, kortikosteroidlerin yarı gevşeme süresinde uzamaya neden oldukları araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (107,108). Düşük doz (1.5mg/kg) ve yüksek doz (7.5 mg/kg) nandrolon dekanat'ın 5 hafta boyunca, haftalık yapıldığı bir çalışmada (111), steroidlerin diyafragma kasının kasılma parametreleri üzerine etkisine bakıldığında, kortikosteroid verilen grupta, kasın kontraksiyonu sırasında elde edilen sarsı eğrisinde

yarı gevşeme süresinde kontrole göre %15 oranında uzama tespit edilmiştir. Fletcher ve ark. (112) 8 gün, günlük, 5mg/kg prednizolon verildiği çalışmalarında yarı gevşeme süresinin anlamlı şekilde uzadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, metilprednizolon verdiğimiz grupta, diyafragma sarsı eğrisinde kasılma süresinde, kontrol grubuna göre %7 oranında uzama, yarı gevşeme süresinde ise, %9 oranında uzama tespit ettik.

Teofilin ile kombine metilprednizolon grubunda, kontrol grubuna göre kasılma süresi % 21, yarı gevşeme süresi ise, % 14 arttığı saptanmıştır. Teofilin ile kombine metilprednizolon grubunda, kasılma kuvveti ve kasılma süresi anlamlı olarak artmıştır. Bunun muhtemel nedeni, teofilin ve metilprednizolonun birbirlerine aditif etki yapmış olabileceğine bağlanmıştır.

Teofilin ve metilprednizolon verilerek yapılan histopatolojik bir çalışmada, Uzun ve ark. (96) hayvan modelinde ventilasyon uygulamasına bağlı olarak diyafragma atrofisinin önlenmesinde intravenöz teofilin uygulanmasının atrofiye etkisi ve bunun önlenmesinde teofilin kullanımının gerekli olup olmadığını araştırdılar. Mekanik ventilatörün (MV) ratların diyafragma kası membranöz çaplarında azalmaya neden olduğunu, teofilin uygulanmasının ise, membranöz çaplarda artmaya neden olduğunu çalışmalarında gösterdiler.

Kortikosteroidler hem iskelet ve hem de solunum kaslarında miyopatiye neden olabilir. Bu durum, zaten solunum kas fonksiyon kaybı olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalarda özel bir klinik öneme sahiptir. Akut miyopati, rabdomiyoliz ve atrofi, yaygın kas güçsüzlüğü, şiddetli dispne ile sonuçlanan, kısa vadeli yüksek doz kortikosteroid uygulamasının kaynaklanır. Steroid miyopati patofizyolojisi bilinmemektedir, fakat protein sentezi ve artan glikojen birikimi azalma önemli bir rol oynayabilir. Hayvan modelleri diyafragma ve kortikosteroid verildikten sonra vücut ve diyafragma kitlesinde azalma göstermiştir (92). Ferguson ve ark. (113) kortikosterit kullanımı ile solunum kaslarında oluşturulan patolojik değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, tavşanlarda solunum ve iskelet kasları karşılaştırdılar. 3 hafta intramüsküler kortizon enjeksiyonu sonrası gruplarda belirgin atrofiye rağmen, mikroskobik değişimin en fazla diyafragma kasında olduğunu saptadılar. Prednisolon ve triamsinolon karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 1.25 ve 5mg/kg prednisolon ile 1mg/kg triamsinolon kullanılmış, 1.25 mg/kg/gün prednizolonun, diyafragma kasında histolojik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı, 5mg/kg/gün prednizolon ve

triamsinolon verilenlerde ise, belirgin atrofi olduğu rapor edilmiştir. Şiddetli atrofi ve kas erimesinin solunum kasları ile periferik kaslarda olduğunu görmüşlerdir (110). Ercan ve ark.(114) erkek sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, deksametazonun diyafragma kası üzerindeki atrofi etkisinin kontrol grubuna göre %14 oranında daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda, gruplar arasında çekirdek yapısı, çekirdek yerleşimi, serozal yapı, hücre infiltrasyonu, atrofi ve kalınlaşma açısından fark yoktu. Burada, literatürden farklı sonuç çıkmasının muhtemel nedeni, sıçanların spontan solunumda takip edilmiş olmaları, metilprednizolon grubunda atrofinin görülmemesinin nedeni ise, ilaçların sıçanlara düşük dozda ve kısa süreli uygulanmasından kaynaklanabilmesidir.

Günümüzde önemli kaygılardan biri, in vitro ve in vivo mekanik ve kasılma özellikleri arasındaki ilişkidir. Bu günümüzde çalışılmamış bir konudur. Bir kas fizyolojik nöral aktivasyon ile daha senkronize hareket eder(8) Bir sinirin fizyolojik olarak uyarılması, metabolizmasının daha az olacağı düşüncesi ile sinirin aynı frekansta yapay uyarımından daha fazla güç üreteceği akla yatkındır. Kas kasılma kuvveti, başlı başına kasın uzunluğuna, diyafragmatik kan akımına, metabolizmasına ve özellikle egzersiz gibi fizyolojik durumlar altında dayanıklılığı ile bağlantılı bir durumdur. Bu nedenle diyafragmanın sağlıklı kasılabilmesi için en doğal yol fizyolojik egzersize önem vermekten geçmektedir.

11. SONUÇ

- 1- Teofilinle kombine edilen metilprednizolon kontrol, teofilin ve metilprednizolon gruplarına göre kasılma gücünü arttırdığı, kasılma süresini uzattığı,
- 2- Teofilin ve metilprednizolon gruplarının, kontrol grubuna göre kasılma kuvvetini arttırdığı, kasılma ve yarı gevşeme süresini uzattığı,
- 3- Teofilin grubunun, metilprednizolon grubuna göre kasılma kuvvetini ve kasılma süresini uzattığı,
- 4- Histopatolojik olarak gruplar arasında farklılık saptanmadı.
- 5- Sonuç olarak, teofilinle kombine edilen metilprednizolonun diyafragma kasının kasılma kuvveti, kasılma süresi ve yarı gevşeme süresi üzerine aditif etki oluşturduğu kanaatine varıldı.

12. KAYNAKLAR

- 1-** Steinberg J., Halter J., Schiller H., Gatto L., Nieman G. The development of acute respiratory distress syndrome after gut ischemia/reperfusion injury followed by fecal peritonitis in pigs: a clinically relevant model. *Shock*, 2005;23: 129-37.
- 2-** Ballemare F., Ritchie B.: Central components of diaphragmatic fatigue assessed by phrenic nerve stimulation. *J. Appl Physiol*, 1987;62:1307-1316.
- 3-** Moxham J.: Respiratory muscle fatigue: mechanisms, evaluation and therapy. *Br J Anaesth*, 1990 Jul;65(1):43-53.
- 4-** Pagala M.K.D., Namba T., Grop D.: Failure of neuromuscular transmission and contractility during muscle fatigue. *Muscle and nerve*, 1984;7:454-464.
- 5-** Roussos C., Macklem P.T.: The respiratory muscle. *N Eng J Med*, 1982;13:786-797.
- 6-** Aubier M., Trippebach T., Roussos C.: Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol*, 1981;51:499-508.
- 7-** Gibson G.J.: Diaphragmatic paralysis; Pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax*, 1989;44:960-970.
- 8-** Rochester D.F.: The diaphragm: Contractile properties and fatigue. *J. Clin Invest*, 1985;75:1397-1402.
- 9-** Aubier M., Troyer AD., Sampson M., Macklem PT., Roussos C.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med*, 1981;305:249-252.
- 10-** Levy R.D., Nava S., Gibbons L., Bellemare F.: Aminophylline and human diaphragm strength in vivo. *J Appl Physiol*, 1990;68:2591-2596.
- 11-** Supinski G.S., Kelsen S.G.: Comparison aminophylline and caffeine effects on diaphragm contractility in man. *Am. Rev Respir Dis*, 1984;130:429-434.
- 12-** Murciano D., Aubier M., Lecogguic Y., Pariente R.: Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Medicine*, 1984;311:349-353.
- 13-** Aubier M., Viires M.N., Lecogguic Y., Pariente R.: Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline role of extracellular calcium. *J Appl Physiol*, 1983;54:460-464.
- 14-** Howell S., Roussos C.: Isoproterenol and aminophylline improve contractility of fatigued canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis*, 1984;129:118-124.

- 15-** Howell S., Fitzgerald R.S., Rousos C.: Effects of aminophylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis*, 1985;132:241-247.
- 16-** Viires N., Aubier M., Muriciano D., Fleury B., Talamo C., Pariente R.: Effects of aminophylline on diaphragmatic fatigue during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*, 1984;129:396-402.
- 17-** Arnman K., Caristrom S., Thorell J.J.: The effect of norepinephrine and theophylline on blood glucose, plasma FFA, plasma glycerol, and plasma insulin in normal subjects. *Acta Med Scand*, 1975;197:271-274.
- 18-** Kayaalp S.O. Teofilin. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Hacettepe-Taş, Ankara, 2000;1:695-713.
- 19-** Rall T.W.: Drugs Used in the Treatment of Astma. Goodman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P (Eds). *The Pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, New York, 1990;619-637.
- 20-** Aubier M.: Effect of theophylline on diaphragmatic and other skeletal muscle function. *J Allergy Clin Immunol*, 1986;78:787-792.
- 21-** Zhang Y., Kelsen S.G.: Effects of aging on diaphragm contractile function in golden hamsters. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1396-1401.
- 22-** Noyan A.: Fizyoloji. Meteksan Ltd. Şti. Ankara, 1988;5:499-504.
- 23-** S. Solunum Fizyolojisi. Başkent Üniversitesi Ders Notları. www.baskent.edu.tr/~scanan/dersler2008/solunum.2008.pdf
- 24-** Metzger J.M., Scheidt K.B., and Fitts R.H. Histochemical and physiological characteristics of the rat diaphragm. *J. Appl. Physiol*, 1985;53(4):1085-1091.
- 25-** Wray A.D., *Electrophysiology of neuromuscular transmission*. Vincent Neuromuscular transmission basic and applied aspects. New York. Seoul. Tokyo, Pergamon Press Oxford, pp:27-40.152
- 26-** Taşkınlar H. İntestinal iskemi reperfüzyon hasarının diyafram kası ve frenik sinir üzerine etkisi ve n-acetyl cysteine'in rolü. Uzmanlık Tezi. Mersin, 2006.
- 27-** Selzer ME., David G., Yari Y. On the mechanism by which phenytoin blocks post-tetanic potentiation at the frog neuromuscular junction. *J. Neurosci*, 1985;5(11):2894-9.

- 28-** Sieck GC. Diaphragm muscle: structural and functional organization. Clin Chest Med, 1988;9:195-210.
- 29-** Ayral N.: Anatomi ve Fizyoloji. Fon Matbaası, Ankara, 1974;61-65.
- 30-** Vander A.; Sherman J.H., Luciano D.S.: Human Physiology. The Mechanisms of body Function. Singapore National Printers Ltd, Singapore, 1986;4:378-368.
- 31-** Unur E. Diaphragma. Anatomi ders notları. http://www.steteskop.net/modules.php?name=ozetler&pa=showpage_ozetler&pid=23
- 32-** Dere F. Anatomi, 3. Baskı, Okullar Pazarı Kitapevi, Adana, 1994.
- 33-** Keens T.G., Chen V., Pratel P., O'brian P., Levison H.: Cellular adaptations of the ventilatory muscles to chronic increased respiratoryload. J Appl Physiol, 1978;44:905-908.
- 34-** Küçükali C.İ. Sıçan Frenik Sinir-Hemidiyafram Preparatında Topiramet ve Fenitoinin Etkilerinin Karşılaştırılması. İÜ. Sağ. Bilim. Enst. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2007.
- 35-** Viires N., Murciano D., Seta J.P., Durevil B., pariente R., Aubier M.: Effects of Ca^{+2} withdrawal on diaphragmatic fiber tension generation. Journal Of Applied Physiology J Appl Physiol, 1988;64:26-30.
- 36-** Gölgeci A.: İzole Sıçan Diyafragmasında Yorgunluk, Teofilin ve Kafeinin Taze Ve Yorgun Kasa Etkisi. Doktora Tezi.1992. Tez No:37467
- 37-** Aubier M., Viires N., Piquet J., Murciano D., Blanchet F., Marty C., Gherardi R., ParienteR.: Effects of hipocalcemia on diaphragmatic strength generation. J Appl Physiol, 1985;58:2054-2061.
- 38-** Road J.D., Leivers M., Goldman E., Grassino A.: Respiratory muscle coordination and diaphragm length during expiratory threshold loading. J Appl Physiol, 1991;70:1554-1562.
- 39-** Fitts R.H., Holoszy J.O.; Effect of fatigue and recovery on contractile properties of frog muscle. J Appl Physiol, 1978;45:899-902.
- 40-** Le Souef P.N., England S.J., Stogryn H.A.F., Bryan A.C.; Comparison of diaphragmatic fatigue in newborn and older rabbits. J Appl Physiol, 1988;65:1040-1044.

- 41-** Supinski G.S., Dimarco F., Hussein F., Altose M.D.: Alterations in respiratory muscle activation in the ischemic fatigued canine diaphragm. *J Appl Physiol*, 1989;67:720-729.
- 42-** Boczkowski J., Dureuil B., Branger C., Pavlovic D., Murciano D., Pariente R., Aubier M.: Effects of sepsis on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis*, 1988;138:260.
- 43-** Demirsoy N., Taşkıran Ö.Ö.: Yoğun Bakım Ünitesinde Edinilmiş Güçsüzlük: Kritik Hastalık Nöromiyopatisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2010;9(2):98-106.
- 44-** Viires N., Pavlovic D., pariente R., Aubier M.: Effects of steroids on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis*, 1990;142:34-38.
- 45-** Aubier M., Vures N., Murciano D., Medrano G., Lecoaguic V, Pariente R.: Effects and mechanism of action of terbutaline on diafragmatic contractility and fatigue. *J Appl Physiol*, 1984;56:922-929.
- 46-** Aubier M., Viires N., Murciano D., Seta J.P., Pariente R.,: Effect of digoxin on diaphragmatic strength generation. *J. App. Physiol*, 1986;61:1767-1774.
- 47-** Javaheri S., Smith J.T., Thomas J.P., Guilfoile T.D., Donovan E.: Albuterol has no effect on diaphragmatic fatigue in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137:197-201,1988
- 48-** Farkas G.A., Roussos C.: Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol*, 1982;53:1263-1272.
- 49-** Supinski B., Dimarco A., Ketai L., Hussein F., Altose M.: Reversibility of diaphragm fatigue by mechanical hyperperfusion. *Am Rev Respir Dis*, 1988;138:604-609
- 50-** Umut S, Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2005.
- 51-** . Charehsaz M. Kan teofilin düzeylerinin izlenmesinde kullanılabilecek yöntemler üzerine çalışmalar. Yüksek lisans tezi. Ankara, 2009..
- 52-** Kayıran P.G. Nebülize Kortikosteroidlerin Hışıltısı Olan 6 -24 Aylık Çocuklarda Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal Aks Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul-2006
- 53-** Delgado, J. N. ve Remers, W. A. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Phlladelphia: J. B. Lippincott Company, 1991;9:396.

- 54-** Sweetman, S. C. Martindale the Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 2002;33:777-785.
- 55-** Sifton, D. J. Physicians Desk Reference. Moltvale: Thomson PDR, 2003;57:2844-2847.
- 56-** Teofilin yan etkileri. Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital 4. Baskı Çeviri editörü:A.T. İskit Güneş Tıp Kitapevi, 2010.
- 57-** Pala A. KOAH'lı Hastalarda İnhaler Steroidlerin ve Teofilin'in Sistemik İnflamasyon Üzerine Etkisi. Uzm. Tezi. Kocaeli Üniversitesi. 2008.
- 58-** Smith RV, Stewart JT, editors. Textbook of Biopharmaceutic Analysis. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981
- 59-** Charehsaz M., Gürbay A., Karakılıç M.E., Şahin G. Teofilin: Ters Etkiler, Zehirlenme ve Tedavi Yaklaşımları, Journal of Clinical and Analytical Medicine 2011;2(3)157-63
- 60-** Igarashi, T. Ve Iwakawa, S. Effect of gender on theophylline clearance in the asthmatic acute phase in Japanese pediatric patients. Biological & Pharmaceutical Bunetin, 2009;32(2):304-307.
- 61-** Undem, B. J. Ve Lichtenstein, L. M. Drug Used in the Treatment of Asthma. J. G. Hardman, L. E. Limbird ve A Goodman Gilman (Ed). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2001;10:733-754.
- 62-** Braganza, G., Chaudhuri, R. Ve Thomson, N. C. Treating patients with respiratory disease who smoke. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2008;2(2):95-107.
- 63-** Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(4): 334-339; discussion 340-331.
- 64-** Kayaalp Oğuz S. Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitabevi, 2005;11:1079-1092.
- 65-** Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. A. J Respir Crit Care Med, 2003;167(6):813-818.
- 66-** Türk Toraks Derneği. (t.y.). Erişim: 04 Nisan 2009, http://www.toraks.org.tr/mesleki_gelisim_kursu.php?pid=95&sayfa=11

- 67-** Duman Z.: Pediatrik Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Steroid Kullanımının Postoperatif Anttınflamatuvar Etkisi. Uzm. Tezi: Çukurova Üniv. 2010.
- 68-** Gültekin F.: Adrenal (sürrenal) korteks hormonları. <http://www.belgeler.com/blg/1ktu/fg-adrenal-korteks-hormonlari>.
- 69-** Şendur Ö.F., Aydeniz A. Romatoid Artrit ve Kortikosteroidler. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2003;4(3) : 33 - 39
- 70-** Kortikosteroidler. Kayaalp S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 9. Baskı. Hacettepe-Taş, Ankara, 2000, s:1300-1317.
- 71-** Lavin N.: Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı 4. Baskı Güneş Tıp Kitabevi. Çev. Editörü: Tütüncü N.B.2012
- 72-** Goldifen A, Onat F (çeviren). Adrenakortikosteroidler ve Adrenakortikal Antagonistler. Katzung BG (ed). Temel ve klinik farmakoloji. Barış kitapevi, 1995;6:784-804.
- 73-** Kaplan MN. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). Textbook of Endocrine Physiology, 2000;4:328-356.
- 74-** Samancı N., Balcı N: Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları T. Klinikleri Tıp Bilimleri, 2001;21:131-140.
- 75-** Rashid S, Lewis GF. The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. Clin Biochem., 2005;38:401-9.
- 76-** Guiochon-mantel A, Milgrom E. Hormonal regulation of gene expression. In: Bertrand J, Rappoport R, Sizonenko PC, eds. Pediatric Endocrinology. Baltimore, William and wilkins, 1993;2:3-18.
- 77-** Tunç M. Yüksek Doz Metilprednizolon Alan Akut İdiyopatik Trombositopenik Purpuralı Hastalarda Yüksek Doz Steroidin Kardiyovasküler Etkileri. Malatya, 2011.
- 78-** Krane S. Some molecular mechanisms of glucocorticoid action. Br J Rheumatol, 1993;32(suppl 2):3-5.
- 79-** Kirwan JR. Systemic corticosteroids in rheumatology. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby-Year Book, 1994;8.11:1-6.
- 80-** Behrens TW, Goodwin JS, Glucocorticoids. In: McCarty DJ, ed. Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991;11:604-621.

- 81-** Demirkıran O. Sepsiste Glikokortikoid Kullanımı
<http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/51/5112.pdf>
- 82-** Vivian HTJ. Adrenal Cortex Physiology. In: Clinical Endocrinology Wolf, 1994;2:2-12.
- 83-** Acquired platelet Defects. Nathan and Oski (eds) Haematology of Infancy and Childhood Sixth Edition. Saunders Company, Philadelphia, 2003;1597-1609.
- 84-** George WE, Wilmont M, Greenhouse A, Hammeke M: Medical management of steroid-induced epidural lipomatosis. N Engl J Med, 1983; 308:316.
- 85-** Wilder RL. Corticosteroids. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997;731-60.
- 86-** Depo Medrol flakon 40 mg, prospektüs, Eczacıbaşı ilaç ltd şti. Ruhsat T7No:05.08.1968/92/63
- 87-** Canalis E. İnhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulinlike growth factor I to blame? Endocrinology, 1998;139:3041-2.
- 88-** Dameshek W, Rubio F Jr, Mahoney Jp, ve ark. Treatment of ITP with prednisone. JAMA, 1958;166;1805-1815.
- 89-** Wan S., LeClerc J.L., Huynh C.H., Schmartz D., DeSmet J.M., Yim A.P., vincent J. L. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? J Thorac Cardiovasc Surg, 1999;117:1004-1008.
- 90-** Özsoylu Ş: High dose intravenous corticosteroid treatment for patients with Diamond-Blackfan syndrome resistant or refractory to conventional therapy. Am J Pediatr Hemato Oncol, 1988;10(3):217-223..
- 91-** Kanis JA: Osteoporosis. London: Blackwell Healthcare Communications, 1997.
- 92-** Balkom V., RH, Van Heijden HF, Van Herwaarden CL, Dekhuijzen PN. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. Neth. J. Med. 1994 Sep;45(3):114-22. PubMed.
- 93-** Melo-Gomes JA. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. J Rheumatol, 1993;20(suppl 37):35-9.
- 94-** Perry WLM. Pharmacological Experiments on isolated Preparations. 2nd edition, E.&S. Livingstone, Edinburg and London (1970).
- 95-** Fantini F. Future trends in pediatric rheumatology. J Rheumatol, 1993;20(suppl 37):49-53.

- 96-** Uzun K., Aydın N.B., Toy H., TEKE T., İMECİK O.: Ratlarda Mekanik Ventilasyona Bağlı Olarak Gelişen Diyafragma Atrofisinin Önlenmesinde Teofilin'in Etkisi. Turk J Biochem, 2011; 36 (4) ; 276–282.
- 97-** Evcil E.H. Fetal Dönem Boyunca Diaphragma Gelişimi. Anatomi Yüksek Lisans Tezi. Isparta. 2005 Tez No:32
- 98-** Mizuno M. (1991) Human respiratory muscle: fibre morphology and capillary supply. Eur Respir J 5(5):587-601.
- 99-** Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Fletcher L, Calliaud C, et al(1997). Myosin phenotype and bioenergetic characteristics of rat respiratory muscle. Med Sci Sports Exerc 29(12):1573-9
- 100-** Aubier M, Murciano D, Viïres N, Lecocquic Y, Palacios S, *etal.* (1983) Increased ventilation due to improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. Am Rev Respir Dis 127:148-54.
- 101-** Viïres N, Aubier M, Murciano D, Marty C, Pariente R. (1986) Effects of theophylline on isolated diaphragmatic fibers. A model for pharmacologic studies on diaphragmatic contractility. Am Rev Respir Dis 133(6):1060-4. PubMed.3717758.
- 102-** Kuei JH, Sieck GC. Chronic aminophylline administration. Effect of diaphragm contractility and fatigue resistance in vitro. Am Rev Respir Dis. 1991. 144(1):121-5.
- 103-** Gölgeli A, Ozesmi C, Ozesmi M. The effects of theophylline and caffeine on the isolated rat diaphragm. Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam. 1995;45(2):105-13
- 104-** Esau S.: Effect of Theophylline on Membrane Potential and Contractile Force in Hamster Diaphragm Muscle In Vitro J Clin Invest. 1986 Feb;77(2):638-40.
- 105-** Siafakas N.M. ve ark. Effect of aminophylline on respiratory muscle strength after upper abdominal surgery: A double blind study. Thorax 1993;48:693-697
- 106-** Kavak S. Roziglitazonun Diyabetik Sıçan Papiller Kalp Kasının Mekanik ve Elektriksel Aktiviteleri Üzerine Etkisi. Doktora tezi. Çukurova Üniversitesi. Biyofizik A.D. Adana – 2008
- 107-** Van Balkom, Roland HH, Zhan W-Z, Prakash YS, Dekhuijzen PNR, and Sieck GC. Corticosteroid effects on isotonic contractile properties of rat diaphragm muscle. J Appl Physiol 1997;83: 1062-7

- 108-** Roland H.H., Balkom V., Wen-Zhi Zhan, Prakash Y.S., P. N. Richard Dekhuijzen and Gary C. Sieck. Corticosteroid effects on isotonic contractile properties of rat diaphragm muscle. *J Appl Physiol* 1997. 83:1062-1067.
- 109-** Prezant D. J., Karwa M. L., Richner B., Maggiore D., Gentry E. I., Cahill J.: Gender-specific effects of dexamethasone treatment on rat diaphragm structure and function. *J Appl Physiol* 1997. 82:125-133,
- 110-** Dekhuijzen P.N.R., Ramirez G.G., Bock V., Dom R., Decramer M. Triamcinolone and Prednisolone Affect Contractile Properties and Histopathology of Rat Diaphragm Differently. *Clin Invest.* 1993 September; 92(3): 1534–1542.
- 111-** Bisschop A., Gayan-Ramirez G., Rrollier H., Dekhuijzen P. N. R., Dom R., Bock V., Decramer M.: Effects of nandrolone decanoate on respiratory and peripheral muscles in male and female rats. *J. Appl. Physiol* 1997;82:1112-1118.
- 112-** Fletcher L., Powers S.K., Coombes J.S., Demirel H., Vincent H., Dodd S.L., McLaughlin J.: Glucocorticoid-induced alterations in the rate of Diaphragmatic fatigue. *Pharmacological Research*, 2000:42,1.
- 113-** Ferguson GT, Irvin CG, Cherniack RM. Effect of corticosteroids on respiratory muscle histopathology. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Nov;142(5):1047-52.
- 114-** Özdemir E., Erdal S, Gültürk S. Sıçan Diyafragma Kasında Kortikosteroidlerin Oluşturduğu Değişikliklerin Anabolik Steroidlerle Geri Döndürülmesi .C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 25 (3):105 – 110, 2003.

13. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Van'da doğdum. İlk, orta öğrenimimi Van'da, lise eğitimimi ise Malatya'da tamamladım. Üniversite eğitimimi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun olarak tamamladım. Pratisten hekim olarak Van'da bir süre çalıştıktan sonra, 2008 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisas yapmaya başladım. Halen aynı kurumda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.